

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Трехмерное автоматизированное
ультразвуковое исследование –
дополнительный инструмент
онкомаммоскрининга*

*Возможности применения
отечественных разработок
для оценки поражения сигнального
лимфатического узла при раке
молочной железы*

*Сравнение хирургических
технологий в онкогинекологии*

*Предикторы ответа опухоли
на иммунотаргетную терапию*

*Сложные вопросы из практики
на клинических примерах*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1

Том 20 / Vol. 20

2024

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

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



Scopus

В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

1^{ТОМ 20}
24

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115522, 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. 2024. Том 20. № 1. 1–152.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166.

Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104,
Подольск, ст. Свердлова, 26.

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 клинко-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 клинко-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.



Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

1 VOL. 20
'24

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

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

Articles should be sent to the private box 35,
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522
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. 2024.
Volume 20. No. 1. 1–152.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2024 Pressa Rossii catalogue index:
42166

Printed in the printing house
"LIDER PRINT"
142104, Russia, Moscow region,
Podolsk, st. Sverdlova, 26

3,000 copies. Free distribution.

www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

MAMMOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

Zikiryakhodzaev, 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 (EAF0), 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 Radiological Centre, 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)

С О Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С.А. Шевченко, Н.И. Рожкова, А.В. Дорофеев

Особенности диагностики некоторых редких форм рака молочной железы 15

*Е.А. Бусько, В.В. Семиглазов, Н.И. Рожкова, С.К. Джахилова, Э.Р. Акзянова,
П.В. Криворотько, В.В. Рязанов, С.С. Багненко*

**Трехмерное автоматизированное ультразвуковое исследование — дополнительный
инструмент онкомаммоскрининга 24**

Р.М. Шабаев, И.В. Колядина, Д.А. Благовестнов, П.М. Староконь

**Факторы риска развития рака молочной железы на фоне длительного течения
доброкачественных заболеваний молочной железы: 10-летнее наблюдательное
исследование 31**

*М.В. Шомова, Е.П. Куликов, А.Н. Демко, И.И. Виноградов,
А.Д. Герасимова, А.Н. Буданов*

**Возможности применения отечественных разработок для оценки поражения
сигнального лимфатического узла при раке молочной железы 39**

*К.С. Титов, И.Н. Лебединский, И.Н. Куц, Ш.Р. Джамилев, А.С. Сухотько,
З.В. Лорие, З.А. Багателья, С.С. Лебедев, Д.Н. Греков*

**Биопсия сигнального лимфатического узла флуоресцентным методом с индоцианином
зеленым при раннем раке молочной железы: опыт ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы 52**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*М.Б. Курбанова, М.А. Фролова, Ф.Х. Шидакова, В.А. Амосова, К.В. Гагулаева, М.А. Маргушева,
Э.В. Янгирова, А.В. Петровский*

**Выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной
железы уcT4N0M0 после неoadъювантной лекарственной терапии. 59**

*Н.А. Авксентьев, И.И. Андреяшкина, Е.В. Артамонова, Л.В. Болотина,
Е.И. Коваленко, Н.Н. Сисигина*

**Эффективность ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 для лечения
гормоночувствительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной
железы в первой линии терапии: систематический обзор литературы 64**

А.И. Бершвили, Т.А. Греян, О.В. Зайцева, А.А. Пухов

Масталгия: современные тенденции и рекомендации 82

И.В. Колядина

**Эскалация адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого
HER2-отрицательного рака молочной железы: кому, когда и зачем? 89**

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*В.А. Алимов, Д.Н. Греков, Е.Г. Новикова, А.М. Данилов, А.В. Сажина,
П.Н. Афанасова, А.Ю. Маслова, Н.Ю. Полякова*

**Сравнительный анализ робот-ассистированных и лапароскопических операций
в онкогинекологии 104**

*А.А. Мальцева, А.Ю. Калинин, Н.В. Крахмаль, Н.М. Чернорубашкина,
Е.С. Мартынова, Р.А. Зуков, А.А. Гофман, А.Б. Виллерт, О.Н. Чуруксаева,
Л.А. Коломиец, Л.А. Таширева*

**Параметры опухолевого микроокружения как предиктор длительности
клинической эффективности иммунотаргетной терапии при прогрессирующем
или метастатическом раке эндометрия: пилотное многоцентровое
наблюдательное исследование 114**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Е.В. Сибирская, П.О. Никифорова, Н.Р. Рабаданова

**Первичная циторедуктивная хирургия с последующей химиотерапией в сравнении
с неоадьювантной химиотерапией с последующей циторедукцией в качестве лечения
III и IV стадий рака яичника (обзор литературы) 124**

*И.А. Петров, Е.О. Чуркин, Я.И. Архипова, А.Л. Чернышова,
А.А. Черняков, Н.В. Севостьянова*

Современные вопросы онкофертильности и онкорепродукции. 131

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Г. Тришкин, О.А. Зотова, М.А. Ющенко

**Репродуктивные исходы инфилтративного эндометриоза после хирургического
лечения с применением вспомогательных репродуктивных технологий
(клинический случай) 139**

Н.Д. Садовая, А.А. Безменко, И.С. Захаров

**Гематокольпос в постменопаузе, обусловленный злокачественным
новообразованием влагалища (клинический случай) 143**

*Е.А. Ульрих, В.Г. Борщевский, И.С. Захаров, А.А. Безменко, Д.И. Гайворонских,
А.В. Причина, А.С. Сайкина, А.К. Баирова*

**Химиотерапия рака шейки матки и контрацепция: дискуссионные вопросы
и клинический случай 147**

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- S.A. Shevchenko, N.I. Rozhkova, A.V. Dorofeev*
Diagnosis of some rare forms of breast cancer 15
- E.A. Busko, V.V. Semiglazov, N.I. Rozhkova, S.K. Dzhahilova, E.R. Akzyanova,
P.V. Krivorotko, V.V. Ryazanov, S.S. Bagnenko*
Three-dimensional automated breast ultrasound – a supplemental screening tool 24
- R.M. Shabaev, I.V. Kolyadina, D.A. Blagovestnov, P.M. Starokon*
**Risk factors for breast cancer in patients with benign breast diseases:
a 10-year observational study** 31
- M.V. Shomova, E.P. Kulikov, A.N. Demko, I.I. Vinogradov,
A.D. Gerasimova, A.N. Budanov*
**Options to apply national developments in the assessment of sentinel lymph
node involvement in breast cancer** 39
- K.S. Titov, I.N. Lebedinskiy, I.N. Kuts, Sh.R. Dzhamilov, A.S. Sukhotko, Z.V. Lorie,
Z.A. Bagateliya, S.S. Lebedev, D.N. Grekov*
**Fluorescent signal lymph node mapping using indocyanine green in early breast cancer
patients (Botkin Hospital experience)** 52

REVIEWS

- M.B. Kurbanova, M.A. Frolova, F.Kh. Shidakova, V.A. Amosova, K.V. Gagulaeva,
M.A. Margusheva, E.V. Yangirova, A.V. Petrovskiy*
**Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer ycT4N0M0 after neoadjuvant
drug therapy** 59
- N.A. Avxentyev, I.I. Andreyashkina, E.V. Artamonova, L.V. Bolotina,
E.I. Kovalenko, N.N. Sisigina*
**Effectiveness of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for the treatment
of hormone-sensitive HER2-negative metastatic breast cancer in first-line therapy:
A systematic literature review** 64
- A.I. Berishvili, T.A. Greyan, O.V. Zaytseva, A.A. Pukhov*
Mastalgia: current trends and recommendations 82
- I.V. Kolyadina*
**Escalation of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative
breast cancer: to whom, when and why?** 89

C O N T E N T S

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- V.A. Alimov, D.N. Grekov, E.G. Novikova, A.M. Danilov, A.V. Sazhina,
P.N. Afanasova, A.Yu. Maslova, N.Yu. Polyakova*
Comparative analysis of robot-assisted and laparoscopic operations in oncogynecology 104
- A.A. Maltseva, A.Yu. Kalinchuk, N.V. Krakhmal, N.M. Chernorubashkina, E.S. Martynova,
R.A. Zukov, A.A. Gofman, A.B. Villert, O.N. Churuksaeva, L.A. Kolomiets, L.A. Tashireva*
**Tumor microenvironment parameters as a predictor of the duration of clinical effectiveness
of immunotargeted therapy in advanced or metastatic endometrial cancer:
A pilot multicenter observational study 114**

REVIEWS

- E.V. Sibirskaya, P.O. Nikiforova, N.R. Rabadanova*
**Primary cytoreductive surgery followed by chemotherapy compared
to neoadjuvant chemotherapy followed by cytoreduction as a treatment
for stage III and IV ovarian cancer (literature review) 124**
- I.A. Petrov, E.O. Churkin, Ya.I. Arkhipova, A.L. Chernyshova,
A.A. Chernyakov, N.V. Sevostyanova*
Modern issues of oncofertility and oncoreproduction. 131

CLINICAL CASE

- A.G. Trishkin, O.A. Zotova, M.A. Yushchenko*
**Reproductive outcomes of infiltrative endometriosis after surgical treatment
with assisted reproductive technologies (a clinical case). 139**
- N.D. Sadovaya, A.A. Bezmenko, I.S. Zakharov*
**Hematocolpos in postmenopause caused by a malignant neoplasm of the vagina
(a clinical case) 143**
- E.A. Ulrikh, V.G. Borshchevskiy, I.S. Zakharov, A.A. Bezmenko, D.I. Gayvoronskikh,
A.V. Prichina, A.S. Saykina, A.K. Bairova*
Chemotherapy for cervical cancer and contraception: discussion issues and clinical case 147

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-15-23>

Особенности диагностики некоторых редких форм рака молочной железы

С.А. Шевченко^{1, 2}, Н.И. Рожкова³, А.В. Дорофеев^{1, 2}¹ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3**Контакты:** Светлана Анатольевна Шевченко sv_maxson@mail.ru

Введение. Как известно, рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенное заболевание, при котором имеет значение не только сам факт выявления опухоли, но и знание его биологических характеристик для поиска различий и определения тактики лечения. В статье приводится обзор источников литературы из доступных средств информации, а также анализ собственных данных.

Цель исследования – определение клинических и морфологических особенностей некоторых редко встречающихся гистологических типов РМЖ.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании были проанализированы данные лучевых цифровых методов исследования 180 пациенток с муцинозным РМЖ, наблюдавшихся в Свердловском областном онкологическом диспансере в период с 2020 по 2022 г. Средний возраст пациенток составил 62,5 года. Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, включавшее цифровую маммографию на аппарате Fujifilm Amulet Innovality, мультипараметрическое ультразвуковое исследование молочных желез на аппарате EPIQ 5 (Phillips, Нидерланды) и магнитно-резонансную томографию с динамическим контрастным усилением 1,5 Т с специализированной 16-канальной катушкой для молочных желез (GE Healthcare, США).

Результаты и выводы. Частота встречаемости муцинозной формы РМЖ составила 1,8 %. Такие редкие формы РМЖ, как истинный оккультный рак, медуллярный, папиллярный, тубулярный, крибриформный, встречались в менее чем 1 % наблюдений, что не противоречит данным доступной литературы. Муцинозная форма наиболее часто сопровождалась люминальным В иммуногистохимическим подтипом (73,3 % случаев), индекс пролиферативной активности Ki-67 наиболее часто составлял 35 %. Самым распространенным рентгенологическим проявлением было гиперденное образование с достаточно четкими границами (в 85 % случаев). При ультразвуковом исследовании наиболее часто определялось гипозоженное образование с четкими и неровными краями (92 %), но в 8 % случаев это были изозоженные образования, почти сливающиеся с окружающим фоном. По данным магнитно-резонансной томографии были выявлены следующие особенности: масса (87,5 % случаев), демонстрирующая персистирующий тип накопления парамагнетика в 56,2 % наблюдений (кривая I типа), и в 43,8 % случаев – кривая с выходом на плато (II типа). Накопление контрастного вещества происходило с первых минут исследования и составляло >100 % у всех пациенток. Ограничение диффузии наблюдалось у 25 % пациенток. Клинической особенностью пациенток с муцинозной формой РМЖ являлся пожилой возраст манифестации заболевания, в 3 случаях был выявлен первично-множественный процесс – сочетание РМЖ с колоректальным раком, мукоэпидермоидной опухолью слюнной железы, раком поджелудочной железы. Семейный анамнез не был отягощен во всех представленных случаях. Изолированные данные рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии молочных желез указывали на доброкачественный характер изменений в молочных железах по отсутствию специфических черт.

Мультимодальный подход позволил выявлять самые ранние неспецифические признаки редких вариантов РМЖ, дающие на основе мультипараметрических данных тот специфический симптомокомплекс, который характерен для данной разновидности рака.

Ключевые слова: редкие формы рака молочной железы, протоковая карцинома, дольковая карцинома, гистологическая классификация, маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, одномоментная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

Для цитирования: Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В. Особенности диагностики некоторых редких форм рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):15–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-15-23>

Diagnosis of some rare forms of breast cancer

S.A. Shevchenko^{1, 2}, N.I. Rozhkova³, A.V. Dorofeev^{1, 2}

¹Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Svetlana Anatolyevna Shevchenko sv_maxson@mail.ru

Background. Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease, in which it is crucial not only to detect the tumor, but also to determine its biological characteristics to choose an optimal treatment strategy. Herein, we review existing literature on the subject and analyze own data.

Aim. To analyze clinical and morphological characteristics of rare histological types of BC.

Materials and methods. In this retrospective study, we analyzed the results of instrumental examination of 180 patients with mucinous BC treated in Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary between 2020 and 2022. The mean age of the participants was 62.5 years. All patients underwent comprehensive examination, including digital mammography using the Fujifilm Amulet Innovality system, multiparametric ultrasound breast examination using the EPIQ 5 system (Phillips, Netherlands), and 1.5 T dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with a 16-channel – dedicated breast coil (GE Healthcare, USA).

Results and conclusion. The incidence of mucinous BC was 1.8 %. Other rare types of BC, such as occult, medullary, papillary, tubular, and cribriform cancer were observed in less than 1 % of cases, which is consistent with the available literature data. Mucinous tumors were primarily represented by luminal B histology (73.3 %); the Ki-67 proliferation index was usually 35 %. The most common radiological manifestation was a hyperdense formation with clear contours (85 %). Ultrasound examination usually revealed a hypoechoic formation with clear and irregular contours (92 %); however, 8 % of patients presented with isoechoic formations that can hardly be distinguished from the background. Magnetic resonance imaging showed the following patterns: mass (87.5 %) with a persistent type of contrast accumulation (56.2 %) (type I curve) or curve exhibiting a plateau (43.8 %) (type II curve). Contrast agent accumulation started from the first minutes and was >100 % in all patients. Limitation of diffusion was observed in 25 % of patients. Patients with mucinous BC were usually characterized by late manifestation; 3 patients additionally had other cancers, including colorectal cancer, mucoepidermal tumor of the salivary gland, pancreatic cancer. None of these patients had family history of cancer. Isolated findings of X-ray mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging suggested benign breast tumors and no cancer-specific features.

A multimodal approach enabled early detection of non-specific signs of rare forms of BC characterized by a specific clinical pattern with symptoms typical of this particular cancer form.

Keywords: rare forms of breast cancer, ductal carcinoma, lobular carcinoma, histological classification, mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography

For citation: Shevchenko S.A., Rozhkova N.I., Dorofeev A.V. Diagnosis of some rare forms of breast cancer. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):15–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-15-23>

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) – собирательное понятие, определяющее совокупность заболеваний с различными гистологическими (протоковый, дольковый PMЖ) и молекулярными характеристиками (PMЖ с экспрессией рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), с определением рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), представляющего собой мембранный белок семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном *ERBB2* и являющийся важным биомаркером и терапевтической мишенью именно этого вида рака) [1].

Различают и типы PMЖ на основе транскриптома: люминальный гормонозависимый, содержащий цитокератины, и базальный рак. Базальноподобный PMЖ

характеризуется экспрессией базальных цитокератинов 5, 6, 14 и 17 (CK5/6, CK14 и CK17) [2]. Среди них B.D. Lehmann и соавт. (2011) описывают 2 базальноподобных подтипа: BL1 и BL2. Повышенный уровень экспрессии факторов клеточного цикла и клеточного деления поддерживается высоким уровнем экспрессии Ki-67 [3].

Согласно гистологической классификации PMЖ (Всемирная организация здравоохранения, 2019), большинство случаев PMЖ относят к инвазивной протоковой карциноме без специального типа (75–80 %) или инвазивной лобулярной карциноме классического типа (10–15 %) [4]. Остальные опухоли молочной железы составляют редкие формы (табл. 1).

Каждая из них имеет различия в гистологической и клинической характеристике, влияющие на прогноз и лечение. Различаются они и по визуальной информации,

Таблица 1. Частота встречаемости гистологических форм редких вариантов рака молочной железы**Table 1.** Frequency of histological forms of rare variants of breast cancer

Гистологические формы Histology	Частота встречаемости, % Frequency, %
Редкие формы рака молочной железы с хорошим прогнозом (ER, PR+++): Rare forms of breast cancer with a favorable prognosis (ER, PR+++):	
муцинозная mucinous	2,0–3,0
тубулярная tubular	1,0–2,0
крибриформная cribriform	0,40
инвазивная папиллярная invasive papillary	0,50
Редкие формы рака молочной железы с хорошим прогнозом (ER-, PR-слабоположительные или отрицательные): Rare forms of breast cancer with a favorable prognosis (ER, PR-weakly positive or negative):	
медулярная medullary	3,0–5,0
апокринная apocrine	0,3–4,0
аденосквамозная низкой степени злокачественности low-grade adenosquamous	<0,1
секреторная secretory	<1,0
Редкие формы рака молочной железы с плохим прогнозом: Rare forms of breast cancer with a poor prognosis:	
плеоморфная лобулярная pleomorphic lobular	<1,0
маститоподобная mastitis-like	2,0–4,0
метапластическая metaplastic	<1,0
нейроэндокринная neuroendocrine	<1,0
микропапиллярная micropapillary	0,9–2,0
Редкие формы рака молочной железы с неясным прогнозом: Rare forms of breast cancer with an unclear prognosis:	
обогащенная липидами lipid-rich	<1,0
онкоцитарная oncocytic	<1,0
себорейная seborrhic	<1,0
богатая гликогеном glycogen-rich	0,9–3,0
муцинозная цистаденокарцинома mucinous cystadenocarcinoma	<1,0

Примечание. ER — эстрогеновые рецепторы; PR — прогестероновые рецепторы.

Note. ER — estrogen receptors; PR — progesterone receptors.

эффективность которой повышается при мультимодальном подходе, когда различные цифровые лучевые методы сосредоточены в руках одного специалиста.

С точки зрения рентгенологической диагностики важно, что сходные признаки на маммограммах могут встречаться как при доброкачественных заболеваниях (радиальный рубец и жировой некроз), так и при раке, имеющем разный патогенез. Таковы инвазивная протоковая карцинома с явлениями неаденогенеза, дуктальная карцинома *in situ* и диффузно-инфильтрирующий РМЖ мезенхимального происхождения, который при отрицательной реакции на Е-кадгерин называют инвазивной «лобулярной» карциномой, а в случаях положительной реакции на Е-кадгерин — инвазивным «протоковым» раком [5]. Также к редким формам РМЖ относят оккультный РМЖ [6]

В настоящей статье рассматриваются отличительные детали лучевой диагностики редких форм РМЖ, которые неспецифичны как на маммограммах, так и при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Поэтому важны учет гистологических особенностей редких форм РМЖ и их сопоставление с клинической картиной.

Оккультный рак. Впервые оккультный РМЖ был описан в 1907 г. М. Terada и соавт. как подмышечная метастатическая карцинома без обнаружения первичного очага или малигнизация эктопической ткани молочной железы в аксиллярных лимфатических узлах [6, 7]. Согласно результатам 7 международных исследований с 1973 по 2011 г. с участием 241 пациентки, частота оккультной формы составляет 0,3–1,0 % всех случаев инвазивного РМЖ [8]. Цифровая диагностика повысила эффективность детализации ранних признаков изменений в молочной железе, в том числе и оккультного РМЖ.

В литературе описаны 2 отдельных термина для оккультного РМЖ. Клинически скрытым РМЖ считается при отсутствии данных клинического осмотра, маммографии (МГ) и УЗИ, а патологически скрытым РМЖ, подтвержденным гистологически, — при отрицательном результате МРТ [9]. МРТ в связи с локализацией до 72 % чувствительнее при обнаружении первичного очага, чем МГ или УЗИ [10]. Сравнительный анализ результатов МРТ с 93 % чувствительностью показал более высокие 100 % результаты выявляемости оккультного РМЖ при двухэнергетической контрастной маммографии со специфичностью 91,2 %, в отличие от 55,0–86,3 % при МРТ [11].

Муцинозная карцинома. Составляет примерно 2–3 % всех случаев РМЖ [12]. Характеризуется наличием скоплений и отдельных слоев злокачественных клеток, как бы плавающих во внеклеточном муцине и разделенных волокнистыми перегородками. По содержанию муцина в клетке эти опухоли подразделяют на «чистые» (>90 %) и смешанные (10–90 %). Перстневидные

клетки могут наблюдаться при инвазивных дольковых и протоковых формах РМЖ, а также при метастазах из других органов.

По молекулярному подтипу муцинозные опухоли чаще гормонозависимы, HER2-отрицательны. Чаще возникают в постменопаузе с возрастной медианой 71 год, имеют благоприятный прогноз. Как отмечают S. Di Saverio и соавт., в большой популяции пациентов с муцинозной аденокарциномой молочной железы ($n = 11422$) только у 2 % пациентов на момент хирургического вмешательства имелись отдаленные метастазы [12].

В отличие от колоректальной муцинозной аденокарциномы, муцинозный РМЖ имеет низкий уровень генетической нестабильности без молекулярных аномалий.

Важно, что при МГ и УЗИ изображение неспецифично.

Стадия *in situ* для муцинозного РМЖ не характерна. Опухоль обычно достигает размера 2–3 см, метастазы встречаются в 1,0–2,5 % случаев.

По сравнению с инвазивной дуктальной карциномой муцинозные опухоли молочной железы демонстрируют лучшую 5- и 20-летнюю выживаемость (94 % против 89 % и 81 % против 62 % соответственно), что обеспечивает адекватная гормонотерапия [13].

Примечательно, что муцинозная цистосаркома молочной железы, являясь гистологически отличной от муцинозной карциномы формой, по клеточному составу аналогична опухолям поджелудочной железы и яичников [14].

Ретроспективное исследование Корейского ракового регистра показало, что адекватная химиотерапия существенно не улучшает прогноз в большинстве случаев [14].

Тубулярная карцинома. «Чистая» канальцевая карцинома составляет 1–2 % всех карцином молочной железы [15].

Гистологическая картина характеризуется одновременным изменением столбчатых клеток, атипией плоского эпителия и карциномой *in situ* в так называемой триаде Розена. Чаще всего этот вариант РМЖ ассоциирован с люминальным фенотипом, что нередко требует повторного анализа для обеспечения точности диагноза. Хромосомные изменения, характерные для канальцевой карциномы, включают потерю 16q, 8p и 3p, а также увеличение 1q, 16p и 11q (ген *ATM*) [16].

Этот вариант РМЖ не имеет специфических характеристик, развивается у женщин в постменопаузе, регионарные и отдаленные метастазы при нем возникают редко. Прогноз благоприятный.

Крибриформная карцинома. Инвазивная крибриформная карцинома молочной железы была впервые описана D.L. Page и соавт. в 1983 г. как тип протоковой карциномы [17]. Встречается в 0,4 % случаев РМЖ и ассоциируется с хорошим прогнозом.

Гистологически >90 % опухоли состоит из эпителиальных клеток, образующих плотные, хорошо очерченные округлые островки с центральными «пустыми» участками, где отсутствуют эпителиальные клетки. Это напоминает решетчатый тип протоковой карциномы *in situ* с более выраженным десмопластическим стромальным ответом. Иммуногистохимически инвазивный компонент данной формы РМЖ чаще люминальный А (ER+, PR+, HER2–, Ki-67 ≤14 %).

Средний возраст пациенток с крибриформной формой РМЖ составляет 54–63 года. X.Y. Liu и соавт. (2015) показали, что этот особый гистологический тип имеет более низкую степень злокачественности, меньший размер опухоли и более редкое метастазирование в регионарные лимфатические узлы, чем инвазивная протоковая карцинома [18].

Инвазивная папиллярная карцинома. Папиллярный РМЖ встречается редко, составляя около 0,5 % всех случаев РМЖ. Этот вариант включает несколько гистологических подтипов: инкапсулированную папиллярную карциному, солидную папиллярную карциному и инвазивную папиллярную карциному [19]. Первые 2 подтипа чаще рассматриваются как процессы *in situ*.

Инвазивный папиллярный РМЖ гистологически представлен расширенными протоками и кистами, содержащими папиллярные структуры с фиброваскулярными ядрами без миоэпителиальных клеток.

Классическое проявление инвазивного папиллярного РМЖ – кровянистые выделения из соска в сочетании с уплотнением за ним.

Иммуногистохимически это люминальный подтип, развивается у женщин в постменопаузе, имеет благоприятное клиническое течение и лучший прогноз, чем другие варианты инвазивной протоковой карциномы. Пятилетняя выживаемость составляет 85 % в случае рака *in situ* и 75 % при инвазивных формах.

В плане тактики лечения пациентов с T1–2N0 стадиями заболевания предпочтительна лампэктомия с последующей лучевой терапией, обеспечивающая лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением [20].

Медуллярная карцинома. Медуллярная карцинома молочной железы является редким морфологическим подтипом инвазивной протоковой карциномы, встречается в 3–5 % случаев.

Микроскопически подтип характеризуется экспансивным ростом с четко очерченной границей, что коррелирует с данными цифровых лучевых методов диагностики.

Большинство медуллярных карцином молочной железы гистологически представляют собой трижды негативный РМЖ, лишенный экспрессии ER, PR и амплификации HER2, часто с положительными CK5/6 [20]. Частота преобладания медуллярного паттерна среди трижды негативного РМЖ варьирует от 1,4 до 17 %.

Медуллярная карцинома имеет геном, для которого характерна более высокая частота мутаций в генах *TP53* и *BRCA1*, и встречается у женщин в возрасте от 45 до 54 лет. Чаше проявляется как одноцентричное новообразование, хотя двусторонние опухоли встречаются в генетически детерминированных случаях. Частота поражения регионарных лимфатических узлов ниже, чем при других формах РМЖ.

Лечение медуллярной карциномы не отличается особенностями и не зависит от варианта строения опухоли, которое имеет только прогностическое значение.

По данным Н. Vu-Nishino и соавт. (2005), среди 46 больных, наблюдавшихся с 1971 по 2001 г., 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 95 %. Прогноз при этих опухолях связан с иммунным ответом, который может иметь собственную генетическую сигнатуру, а не с фенотипом с высоким уровнем экспрессии генов, связанных с иммунитетом и воспалением [21].

Отдельно выделяют нейроэндокринные карциномы, гистологически напоминающие нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта [22].

Трудности диагностики связаны с неспецифичностью визуализации этого варианта РМЖ, который имеет признаки доброкачественного новообразования с четкими границами, низким коэффициентом деформации при соноэластографии. В структуре опухоли при среднем размере 2–3 см могут встречаться участки некроза. Прогноз более благоприятный, чем у инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа [23].

Диффузно-инфильтрирующий рак молочной железы. Происходит из мезенхимальных стволовых клеток (предшественников) в результате сложного процесса, включающего как эпителиально-мезенхимальную трансформацию, так и мезенхимально-эпителиальный переход. С точки зрения клиники и визуальной картины этот вариант РМЖ имеет необычные проявления. Клинически он представляет собой обширное уплотнение, часто проявляющееся как интервальный рак после предыдущей МГ. При пальпации не имеет отчетливого узла или локальной ретракции кожи, типичной для РМЖ, происходящего из ацинусов. Происходит «сморщивание» молочной железы до уменьшения в размерах, что отличает диффузно-инфильтрирующий рак от других вариантов РМЖ [24].

Гистологическая картина демонстрирует обилие соединительной ткани, имеющей вогнутые контуры и сетчатую структуру при макроскопическом исследовании, тогда как инвазивный дольковый рак имеет выпуклые границы. Рост мезенхимной ткани искажает нормальный гармоничный рисунок соединительной ткани, вызывая неравномерное утолщение тонких слоев соединительной ткани. Эта злокачественная опухоль не имеет протокового происхождения и не вы-

зывает болезнь Педжета даже в случаях перехода на сосково-ареолярный комплекс.

При цифровых лучевых методах исследования получают визуализацию, отличную от изображений опухолей, имеющих протоковое или дольковое происхождение. Диффузно-инфильтрирующее злокачественное уплотнение образует вогнутые контуры с окружающим жиром, что может быть характерно и для нормальной фиброзной ткани и затруднять интерпретацию визуальной картины. Может наблюдаться нарушение структурного рисунка по типу паутины без кальцинатов, что затрудняет диагностику даже на жировом фоне. Напротив, опухоли ацинарного происхождения (круглые и звездчатые) имеют выпуклые контуры, выступающие в жировую ткань, и обнаруживаются даже при размерах в несколько миллиметров.

Распознавание опухоли затруднено даже при изменении степени плотности тканей железистого треугольника или появлении ретроареолярного уплотнения с изменением структуры, что делает практически невозможным диагностирование патологического процесса на ранних стадиях.

Преобладание мезенхимы в диффузно-инфильтрирующем РМЖ лучше визуализируется при УЗИ. Тонкие прослойки уплотненной фиброзной ткани отражают ультразвуковые волны, но не задерживают рентгеновские лучи. МРТ демонстрирует общее сокращение объема железы и истинную протяженность процесса. В массивной соединительной ткани отсутствует обширный неопластический некроз, что объясняет начальное медленное или умеренное контрастное усиление, за которым следует постоянное усиление, в отличие от более интенсивного начального усиления и быстрого вымывания, характерного для ацинарных или протоковых опухолей молочной железы.

Диффузно-инфильтрирующий РМЖ обычно называют инвазивным лобулярным раком, когда Е-кадгерин отрицательный, и инвазивным протоковым раком, когда Е-кадгерин положительный. Тем не менее инвазивная лобулярная карцинома включает 4 различных подтипа заболевания, основанных на гистопатологии, визуализации и отдаленных результатах лечения пациента. Выявление саркомоподобных злокачественных новообразований требует новых подходов к раннему выявлению и терапии этой группы пациентов [25].

Цель исследования — определение клинических и морфологических особенностей некоторых редко встречающихся гистологических типов РМЖ.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты обследования 58 пациенток с муцинозным РМЖ, получивших лечение в период с января 2020 г. по декабрь 2022 г. Диагноз был установлен согласно клиническим рекомендациям

и гистологически подтвержден в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер».

Критерий включения в исследование — установленный гистологически диагноз муцинозного РМЖ как первичного заболевания, так же как и метастатического или первично-множественного процесса. Учитывались возраст, стадия процесса, статус регионарных лимфатических узлов, иммуногистохимический подтип опухоли, индекс пролиферативной активности (Ki-67). От всех пациенток было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: несоответствие данных гистологического исследования при трепанобиопсии на этапе диагностики результатам постоперационного исследования, отказ от хирургического лечения.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, включавшее цифровую МГ на аппарате Fujifilm Amulet Innovality, мультипараметрическое УЗИ молочных желез на аппарате EPIQ 5 (Phillips, Нидерланды) и МРТ с динамическим контрастным усилением 1,5 Т со специализированной 16-канальной катушкой для молочных желез (GE Healthcare, США).

При анализе данных анамнеза выяснилось, что срок до установления диагноза составил в среднем 12 дней. Клинически пальпируемое новообразование в молочной железе было выявлено в 50 % случаев.

Были исследованы следующие признаки: форма, контуры, структура, размеры новообразования в молочной железе. При УЗИ также учитывались мультипараметрические данные: наличие кровотока (интра- и перинодулярного) при цветовом доплеровском картировании, данные соноэластографии сдвиговой волной, тип накопления при динамическом контраст-

ном усилении, признаки ограничения диффузии и оценка вымывания. Мультипараметрические данные МРТ анализировались с использованием шкалы Кайзера и Геттингенской шкалы. В заключении автоматически подсчитывались баллы и устанавливалась категория BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) по совокупным данным всех методов цифровой визуализации. Результаты представлены в табл. 2. Распределение опухолей по стадии, фенотипу и степени злокачественности приведено в табл. 3.

Такой подробный анализ был необходим для составления радиогеномных карт. В некоторых случаях были доступны не все данные о пациентках.

Для статистической обработки результатов использованы пакеты прикладных программ Microsoft Excel, MedCalc, Jamovi.

Результаты

Частота встречаемости муцинозного РМЖ составила 1,8 %. Такие редкие формы РМЖ, как истинный оккультный рак, медулярный, папиллярный, тубулярный, крибриформный рак, встречались в менее чем 1 % наблюдений, что не противоречит данным доступной литературы.

Муцинозная форма сопровождалась наиболее часто люминальным В иммуногистохимическим подтипом (73,3 % случаев), уровень Ki-67 наиболее часто составлял 35 %. Самым распространенным (в 85 % случаев) рентгенологическим проявлением было гиперденсное образование с достаточно четкими границами. При УЗИ наиболее часто (92 % случаев) определялось гипоехогенное образование с четкими и неровными краями, но в 8 % случаев это были изоэхогенные образования, почти сливающиеся с окружающим фоном. По

Таблица 2. Анализ данных маммографии, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии
Table 2. Analysis of mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging findings

Показатель Parameter	Маммография Mammography	Ультразвуковое исследование Ultrasound	Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	
Форма, % Shape, %			Контрастное усиление, % Contrast enhancement, %	
Правильная Regular	38,4	28,2	Массовое Mass	Немассовое Non-mass
Неправильная Irregular	62,6	71,8	87,5	12,5
Контур, % Contour, %			Тип кривой, % Type of curve, %	
Четкий Clear	87,5	36,3	Персистирующий Persistent	С выходом на плато Exhibiting a plateau
Нечеткий Unclear	12,5	63,7	56,2	43,8

Окончание табл. 2
End of the table 2

Показатель Parameter	Маммография Mammography		Ультразвуковое исследование Ultrasound		Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	
Плотность/эхогенность Density/echogenicity					Ограничение диффузии, % Limitation of diffusion, %	
Гиперденсная Hyperdense	85		92		Есть Yes	Нет No
Изоденсная Isodense	15		8			
Кальцинаты Calcinates	Есть Yes	Нет No	—		25,0	75,0
	Нет данных No data					
Ориентация, % Orientation, %	—		Вертикальная Vertical	Горизонтальная Horizontal		
			17,7	82,3		
Размеры, % Size, %						
<2 см <2 cm	67		—			
>2 см >2 cm	—		33			
Количество очагов, % Number of foci, %						
1	86,4		77,3		32,5	
≥2	15,6		22,7		67,5	
Категория BI-RADS, % BI-RADS category, %	BI-RADS 4	BI-RADS 5	Васкуляризация, % Vascularization, %		В 3 случаях были выявлены первично-множественные процессы — сочетание рака молочной железы с колоректальным раком, мукоэпидермоидной опухолью слюнной железы, раком поджелудочной железы In 3 patients, we found other sites affected, including colorectal cancer, mucoepidermal tumor of the salivary gland, and pancreatic cancer	
	62,0	38,0	Есть Yes	Нет No		
			68,0	32,0		
			Спектр соноэластографии, % Sonoelastography spectrum, %			
			Жесткий Hard	Мягкий Soft		
			55,0	45,0		
			Статус лимфатических узлов, % Lymph node status, %			
			Измененные Unchanged	Неизмененные Changed		
			15,0	85,0		

Таблица 3. Характеристики опухоли
Table 3. Tumor characteristics

Показатель Parameter	Доля случаев, % Proportion of cases, %
Стадия: Stage:	
T1	31,2
T2	59,4
T3	5,4
T4	4,0
Фенотип по данным иммуногисто- химического исследования: Immunohistochemical phenotype:	
люминальный А luminal A	15,6
люминальный В luminal B	73,3
люминальный В + HER2 luminal B + HER2	4,1
трижды негативный triple-negative	6,0
Степень злокачественности: Tumor grade:	
G ₁	15,6
G ₂	56,3
G ₃	28,0
мутация <i>BRCA</i> <i>BRCA</i> mutation	18,8

данным МРТ были выявлены следующие особенности: масса (87,5 % случаев), демонстрирующая персистирующий тип накопления парамагнетика в 56,2 % наблюдений (кривая I типа), и в 43,8 % случаев — кривая с выходом на плато (кривая II типа). Накопление контрастного вещества происходило с первых минут исследования и составляло >100 % у всех пациенток. Ограничение диффузии отмечалось у 25 % пациенток.

Клинической особенностью пациенток с муцинозным РМЖ являлся пожилой возраст манифестации заболевания, в 3 случаях был выявлен первично-многожественный процесс — сочетание РМЖ с колоректальным раком, мукоэпидермоидной опухолью слюнной железы, раком поджелудочной железы. Семейный анамнез не был отягощен во всех представленных случаях. Изолированные данные рентгеновской МГ, УЗИ и МРТ молочных желез указывали на доброкачественный характер изменений в молочных железах по отсутствию специфических черт. Мультимодальный подход позволил выявлять самые ранние неспецифические признаки редких вариантов РМЖ, дающие на основе мультипараметрических данных тот специфический симптомокомплекс, который характерен для данной разновидности рака.

Выводы

Рак молочной железы представляет собой совокупность заболеваний, включающую множество редких подтипов, имеющих гистологические и клинические особенности. Диагностика большинства из них (таких как оккультный или диффузный РМЖ из стволовых клеток, тубулярные и крибриформные опухоли) трудна в силу неспецифичности признаков их визуальных проявлений при использовании лучевых методов исследования, некоторые опухоли (медулярные, некоторые варианты муцинозного РМЖ) имеют черты доброкачественных новообразований. В силу редкости этих форм РМЖ нет индивидуальных специфических клинических рекомендаций по тактике их лечения, поэтому в таких случаях происходит экстраполяция вариантов терапии наиболее распространенных типов РМЖ.

Дальнейшее развитие диагностических методов позволит приблизить медицину к распознаванию природы новообразований в сложных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ross J.S., Fletcher J.A., Linette G.P. et al. The HER2/neu gene and protein in breast cancer 2003: Biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8(4):307–25. DOI: 10.1634/theoncologist.8-4-307
2. Gusterson B., Eaves C. Basal-like breast cancers: From pathology to biology and back again. *Stem Cell Rep* 2018;10(6):1676–86. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.04.023
3. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750–67. DOI: 10.1172/JCI45014
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours: World Health Organization classification of tumours. 5th edn. Lyon: IARC Press, 2019.
5. Duffy S.W., Tabár L., Yen A.M. et al. Beneficial effect of consecutive screening mammography examinations on mortality from breast cancer: A prospective study. *Radiology* 2021;299(3):541–7. DOI: 1148/radiol.2021203935
6. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Оккультный рак молочной железы. Обзор литературы и клинические примеры. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):46–53. Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Occult breast cancer. Literature review and clinical cases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020;16(4):46–53. (In Russ.).
7. Halsted W.S.I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46(1):1–19. DOI: 10.2214/AJR.11.7463

8. Ofri A., Moore K. Occult breast cancer: Where are we at. *Breast* 2020;54:211–5. DOI: 10.1016/j.breast.2020.10.012
9. Dauphine C., Khalkhali I. Routine breast MRI as a screening modality for occult contralateral breast cancer: Where do we draw the line? *Breast J* 2010;16(2):115–7. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2009.00888.x
10. Uematsu T. Comparison of 3- and 1.5-T dynamic breast MRI for visualization of spiculated masses previously identified using mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(6):W611–7. DOI: 10.2214/AJR.11.7463
11. Tang S., Xiang Ch., Yang Q. The diagnostic performance of CESM and CE-MRI in evaluating the pathological response to neoadjuvant therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Radiol* 2020;93(1112):20200301. DOI: 10.1259/bjr.20200301
12. Di Saverio S., Gutierrez J., Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(3):541–7. DOI: 10.1007/s10549-007-9809-z
13. Marrazzo E., Frusone F., Milana F. et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast* 2020;49:87–92. DOI: 10.1016/j.breast.2019.11.002
14. Kim H.S., Lee J.U., Yoo T.K. et al. Omission of chemotherapy for the treatment of mucinous breast cancer: A nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *J Breast Cancer* 2019;22(4):599–612. DOI: 10.4048/jbc.2019.22.e46
15. Sun J.Y., Zhou J., Zhang W.W. et al. Tubular carcinomas of the breast: An epidemiologic study. *Future Oncol* 2018;14(29):3037–47. DOI: 10.2217/fon-2018-0385
16. Romano A.M., Wages N.A., Smolkin M. et al. Tubular carcinoma of the breast: Institutional and SEER database analysis supporting a unique classification. *Breast Dis* 2015;35(2):103–11. DOI: 10.3233/BD-140396
17. Page D.L., Dixon J.M., Anderson T.J. et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983;7(4):525–36. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1983.tb02265.x
18. Liu X.Y., Jiang Y.Z., Liu Y.R. et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of invasive cribriform carcinoma of breast: A SEER population-based study. *Medicine* 2015;94(31):e1309. DOI: 10.1097/MD.0000000000001309
19. Fakhreddine M.H., Haque W., Ahmed A. et al. Prognostic factors, treatment, and outcomes in early stage, invasive papillary breast cancer: A SEER investigation of less aggressive treatment in a favorable histology. *Am J Clin Oncol* 2018;41(6):532–7. DOI: 10.1097/COC.0000000000000335
20. Mills M.N., Yang G.Q., Oliver D.E. et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer* 2018;98:48–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.04.011
21. Vu-Nishino H., Tavassoli F.A., Ahrens W.A., Haffty B.G. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breastconserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1040–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.008
22. Lavigne M., Menet E., Tille J.C. et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol* 2018;31(1):68–82. *Curr Oncol Rep* 2021;23:54. DOI: 10.1038/modpathol.2017.107
23. Marginean F., Rakha E.A., Ho B.C. et al. Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple-negative basal-like carcinomas of the breast. *Mod Pathol* 2010;23(10):1357–63. DOI: 10.1038/modpathol.2010.123
24. Wu W.Y., Tabar L. Imaging biomarkers as predictors for breast cancer death. *J Oncol* 2019;2019:2087983. DOI: 10.1155/2019/2087983
25. Cui Z.Q., Feng J.H., Zhao Y.J. Clinicopathological features of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncol Lett* 2015;9(3):1163–6. DOI: 10.3892/ol.2014.2806

Вклад авторов

С.А. Шевченко: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

Н.И. Рожкова: научное редактирование статьи;

А.В. Дорофеев: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

S.A. Shevchenko: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the article;

N.I. Rozhkova: scientific editing of the article;

A.V. Dorofeev: research design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Шевченко / S.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8732-9500>

Н.И. Рожкова / N.I. Rozhkova: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>

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 «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 07.12.2023. **Принята к публикации:** 29.12.2023.

Article submitted: 07.12.2023. **Accepted for publication:** 29.12.2023.

Трехмерное автоматизированное ультразвуковое исследование – дополнительный инструмент онкомаммоскрининга

Е.А. Бусько^{1, 2}, В.В. Семиглазов^{1, 3}, Н.И. Рожкова^{4, 5}, С.К. Джахилова¹, Э.Р. Акзянова¹, П.В. Криворотько¹, В.В. Рязанов^{6, 7}, С.С. Багненко^{1, 6}

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴Московский 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;

⁵ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2А;

⁷ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Екатерина Александровна Бусько katrn@mail.ru

Введение. Трехмерное автоматизированное ультразвуковое исследование (АУЗИ) – инновационная технология, позволяющая глобально визуализировать молочные железы и исключая операторозависимость ручного ультразвукового исследования. Трехпроекционное сканирование при АУЗИ обеспечивается сверхдлинным (15,4 см) датчиком с частотой 14–16 МГц, затем срезы реконструируются на рабочей станции, при этом высокочастотные преобразователи создают изображение с высоким разрешением. Благодаря специальной коронарной проекции АУЗИ выявляет варианты минимального, непальпируемого рака молочной железы, в том числе при высокой маммографической плотности молочных желез, что делает его перспективным дополнительным методом онкомаммоскрининга.

Цель исследования – оценка перспективности использования АУЗИ в качестве дополнительного метода скрининга при высокой маммографической плотности молочных желез.

Материалы и методы. Исследование было проведено в 2018 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В рамках исследования 192 женщинам выполнялись маммография, АУЗИ и мультипараметрическое ультразвуковое исследование в стандартном ручном режиме (В-режим, режим цветового доплеровского картирования, режим соноэластографии).

Результаты. При маммографическом исследовании 192 пациенток выявлено 42 случая РМЖ, при использовании АУЗИ и ручного ультразвукового исследования дополнительно определено 9 случаев. Также по данным АУЗИ были выявлены дополнительные опухолевые фокусы, что позволило более точно оценить мультифокальность, мультицентричность и билатеральность рака молочной железы. При этом отмечены некоторые ограничения метода АУЗИ, не позволяющие полностью оценить состояние аксиллярных лимфатических узлов и выполнить дополнительные опции соноэластографии и доплерографии, уточняющие природу изменений.

Выводы. АУЗИ – перспективный и высокоэффективный метод диагностики у женщин с высокой маммографической плотностью молочных желез, имеющий свои преимущества и недостатки, который может использоваться в комбинации с маммографией в качестве метода дополнительного скрининга, особенно у женщин с высоким риском развития рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, плотная молочная железа, автоматизированное ультразвуковое исследование, маммография, дополнительный скрининг

Для цитирования: Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Рожкова Н.И. и др. Трехмерное автоматизированное ультразвуковое исследование – дополнительный инструмент онкомаммоскрининга. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):24–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-24-30>

Three-dimensional automated breast ultrasound – a supplemental screening tool

E.A. Busko^{1, 2}, V.V. Semiglazov^{1, 3}, N.I. Rozhkova^{4, 5}, S.K. Dzhahilova¹, E.R. Akzyanova¹, P.V. Krivorotko¹, V.V. Ryazanov^{6, 7}, S.S. Bagnenko^{1, 6}

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

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁶Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2A Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁷S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

Contacts: Ekaterina Aleksandrovna Busko katrn@mail.ru

Background. Three-dimensional automated breast ultrasound (ABUS) is an innovative technology that allows global visualization of the breast and eliminates the operator-dependence of hand held ultrasound. Three-projection scanning during ABUS is provided by an ultra-long (15.4 cm) probe with a frequency of 14–16 MHz, and then the slices are reconstructed on a workstation. At the same time, high-frequency converters create high-resolution images. Through a special coronal projection, ABUS identifies variants of minimal, non-palpable breast cancer, including those with women with high mammographic breast density, which makes it a promising additional (supplemental screening) method of oncomammogram screening.

Aim. To assess the use of ABUS as a supplemental screening tool in women with high mammographic breast density.

Materials and methods. The study was conducted in 2018 at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia. As part of the study, 192 women underwent mammography, ABUS, and multiparametric ultrasound (B-mode, color Doppler, elastography) in standard manual mode.

Results. In the course of the study, in 192 patients, mammography revealed 42 cases of breast cancer, while using the AUS and manual ultrasound, additionally were identified 9 cases of breast cancer. Also, the ABUS showed high accuracy in assessment of the distribution of breast cancer – multifocal, multicentric and bilateral.

Conclusion. ABUS is a promising and highly effective diagnostic method in women with high mammographic breast density, with its advantages and disadvantages, which can be used in combination with mammography as a supplemental screening tool, especially in women at high risk of developing breast cancer.

Keywords: breast cancer, dense breast, automated breast ultrasound, mammography, supplemental screening

For citation: Busko E.A., Semiglazov V.V., Rozhkova N.I. et al. Three-dimensional automated breast ultrasound – a supplemental screening tool. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1): 24–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-24-30>

Введение

Маммография (МГ) сохраняет лидирующие позиции в выявлении ранних непальпируемых форм рака молочной железы (РМЖ) при онкомаммоскрининге, тем самым снижая смертность на 20–50 %, что доказано результатами долгосрочных рандомизированных исследований [1, 2]. МГ является единственным методом выявления микрокальцинатов размером от 50 мКм, которые могут указывать как на неинвазивный, так и на ранний инвазивный РМЖ. Вместе с тем возможности ее ограничены при высокой маммографической плотности (МП) молочных желез (типы С и D по системе ACR), приводящей к пропуску 20–30 % случаев РМЖ [3]. Низкая чувствительность МГ при высокой МП снижает эффективность дифференциальной диагностики до 40–60 % и приводит к гипо- или гипердиагностике [4].

Вместе с тем установлено, что высокая МП как независимый фактор риска развития РМЖ определяется

примерно у 43 % женщин в возрасте после 40 лет [5]. Эта дополнительная группа риска диктует необходимость комбинирования МГ с ультразвуковым исследованием (УЗИ), которое при высокой МП хорошо дифференцирует структурные элементы ткани молочной железы [6].

В таких ситуациях достаточно эффективно используется трехмерное (3D) автоматизированное ультразвуковое исследование (АУЗИ) – инновационная технология, позволяющая глобально визуализировать молочные железы и исключая операторозависимость ручного УЗИ [7]. Трехпроекционное сканирование при АУЗИ обеспечивается сверхдлинным (15,4 см) датчиком с частотой 14–16 МГц, затем срезы реконструируются на рабочей станции [8], при этом высокочастотные преобразователи создают изображение с высоким разрешением [9]. Получение коронарных срезов позволяет улучшить выявляемость мелких деталей, что важно для дифференциальной диагностики.

Результаты мультицентрового исследования R. F. Brem и соавт. (2015) подтверждают, что АУЗИ, использованное в качестве дополнительного метода к скрининговой МГ у женщин с высоким генетическим риском, повышает шансы обнаружения РМЖ [9]. По результатам скрининга 15 318 женщин было выявлено 112 случаев рака, из них 82 случая — при помощи МГ и еще 30 случаев — при АУЗИ, что привело к увеличению чувствительности комбинированного чтения на 26,7 % [9].

В работах M. Golatta и соавт. чувствительность АУЗИ составляла 82 %, специфичность — 68 % [10]. Факторами, осложняющими визуализацию при 3D-АУЗИ, были ретроареолярная локализация новообразования, большой объем молочных желез. Также ошибки в интерпретации изображения отмечены в связи с отсутствием клинической информации [10, 11]. Сходные показатели высокой чувствительности АУЗИ представлены и в работе В. Е. Гажоновой и соавт. (2015), в которой приведена высокая эффективность АУЗИ в дифференциальной диагностике опухолей молочной железы с чувствительностью 87 % и специфичностью 72 % [12].

Цель исследования — оценка перспективности использования АУЗИ в качестве дополнительного метода при скрининге женщин с высокой МП молочных желез.

Материалы и методы

Исследование было проведено в 2018 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. В рамках исследования 192 женщинам в возрасте старше 40 лет (средний возраст пациенток составил $49,1 \pm 8,7$ года), у которых имелись жалобы на дискомфорт и уплотнение в молочных железах, после объективного осмотра и сбора анамнеза выполняли: 1) МГ на аппарате Senographe DS GE с компрессией молочной железы по стандартной методике в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях с определением типа плотности молочных желез по ACR; 2) АУЗИ молочных желез на системе Invenia ABUS 2.0; 3) мультипараметрическое УЗИ с применением эластографии на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с помощью линейного датчика с диапазоном частот 5–13 МГц.

Оценка результатов эластографии проводилась по классификации эластотипов [13] и определению порогового значения коэффициента жесткости [14], согласно свидетельству о регистрации электронного ресурса в ФГНУ «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНИО «Автоматизированное 3D ультразвуковое сканирование пациенток с различной патологией молочной железы» № 2019621385 [15].

Для анализа данных применялись Microsoft Excel 365, MatLab R2021a с использованием Statistics and Machine Learning Toolbox [16, 17].

При подозрении на злокачественный процесс пациенткам выполнялась трепанобиопсия, затем гистологические и, если требовалось, иммуногистохимические исследования. Для подтверждения доброкачественных процессов проводилась тонкоигольная пункция с цитологическим исследованием. Результаты гистологического исследования подтвердили РМЖ у 51 пациентки и доброкачественную природу новообразования у 141 пациентки.

Результаты

По данным МГ в исследуемой группе пациенток наблюдалось следующее распределение типов плотности молочных желез по системе ACR: тип А — у 24 (12,5 %) пациенток, тип В — у 82 (42,7 %), тип С — у 68 (35,4 %), тип D — у 18 (9,4 %) пациенток. Высокая МП определялась у 86 (44,8 %) женщин, что коррелирует с данными литературы.

По результатам МГ из 192 пациенток РМЖ был выявлен у 42, а при АУЗИ и ручном УЗИ добавилось еще 9 случаев.

У пациенток, у которых по данным МГ злокачественные новообразования были пропущены, определялась высокая МП: в 78 % случаев — тип С и в 22 % случаев — тип D. Пропущенные при МГ 9 случаев РМЖ относились к неспецифицированному гистологическому типу: люминальный А молекулярный подтип — 1 (11 %), люминальный В — 5 (55 %), HER2-положительный — 1 (11 %), трижды негативный — 2 (22 %) случая.

Анализ оценки мультифокальности и мультицентричности показал, что АУЗИ более точно определяет количество и пространственное расположение дополнительных фокусов РМЖ по сравнению с МГ. Так, по данным АУЗИ было выявлено 40 случаев унифокального и 8 случаев мультифокального РМЖ, в 2 случаях РМЖ был мультицентричным, в 1 случае — билатеральным. При этом по данным МГ мультифокальная форма РМЖ была выявлена лишь в 4 случаях, а мультицентричное и билатеральное расположение очагов не определялось. По данным МГ при билатеральном РМЖ справа визуализировалось только 1 новообразование. По данным АУЗИ был также обнаружен узел у пациентки в левой молочной железе, который по результатам гистологического исследования оказался РМЖ.

Клинический случай

Пациентка, 54 лет, онкологический анамнез не отягощен, жалобы на новообразование в правой молочной железе, обнаруженное при пальпации. Пациентке выполнили МГ в 2 проекциях, тип плотности молочных желез

по ACR — C, в правой молочной железе в краниокаудальной проекции определялось гиперденное образование с четкими неровными контурами, была установлена категория BI-RADS 4a. В левой молочной железе узловые новообразования не обнаружены, была установлена категория BI-RADS 2 (рис. 1, а).

Поскольку по данным МГ тип строения молочных желез относился к высокой МП, пациентке было также выполнено АУЗИ, при котором в левой молочной железе обнаружено новообразование гипэхогенной эхоструктуры, с нечеткими контурами, соответствующее категории BI-RADS 5 (рис. 1, б).

При дополнительном ручном УЗИ с эластографией картировался 5-й эластотип, коэффициент жесткости StR составил 7,31 (пороговое значение — 4,0) — категория BI-RADS 5.

По совокупности данных мультимодального исследования установлен диагноз синхронного билатерального

РМЖ. Пациентке выполнена трепанобиопсия под ультразвуковым контролем. Гистологическое исследование: неспецифицированный РМЖ, люминальный В молекулярный подтип (см. рис. 1).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что АУЗИ дополнительно на фоне высокой МП выявляет рак, не определяемый при МГ, что согласуется с данными ряда авторов, в том числе R. F. Brem и соавт. (2015) [9], и диктует необходимость дополнять стандартный рентгенологический скрининг методом АУЗИ, особенно у женщин с высокой МП. Уточненная диагностика распространенности процесса клинически значима и существенно влияет на выбор тактики лечения.

В исследовании Т. Parris и соавт. (2012), W. A. Berg и соавт. (2013), где оценивалась эффективность УЗИ и магнитно-резонансной томографии у женщин

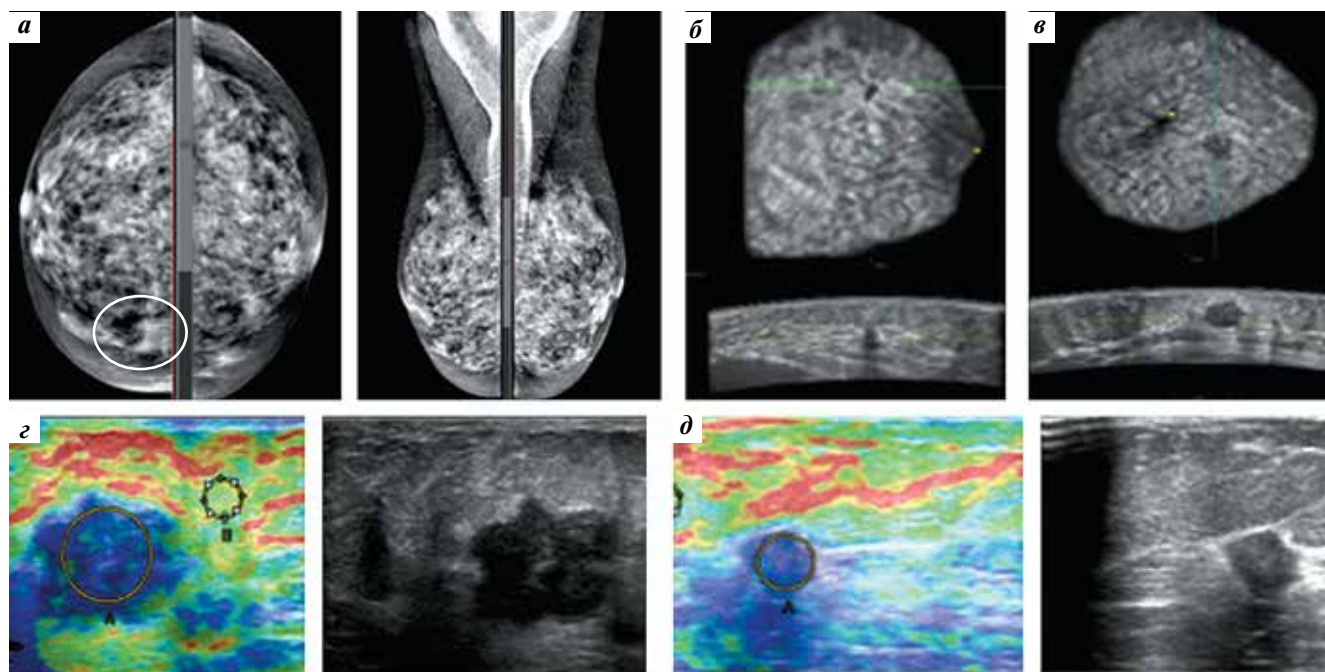


Рис. 1. Данные мультимодальной диагностики (маммографии, автоматизированного ультразвукового исследования и ультразвукового исследования в В-режиме и режиме эластографии) при синхронном билатеральном раке молочной железы (РМЖ), по результатам гистологического исследования определенном как неспецифицированный РМЖ люминального В молекулярного подтипа: а — данные маммографии в 2 проекциях (краниокаудальной и медиолатеральной): тип строения С по ACR, в правой молочной железе определяется новообразование, соответствующее категории BI-RADS 4a (указано белым кругом); в левой молочной железе новообразования не определяются, установлена категория BI-RADS 2; б — данные автоматизированного ультразвукового исследования (АУЗИ) в коронарной проекции: слева определяется гипэхогенное новообразование неправильной формы, с нечеткими контурами, категории BI-RADS 5; в — данные АУЗИ в коронарной проекции: справа определяется гипэхогенное новообразование неправильной формы, с неровными нечеткими контурами, категории BI-RADS 5; г — данные эластографии: справа новообразование при картировании имеет 5-й эластотип, StR = 6,49 (пороговое значение — 4,0), категория BI-RADS 5; д — данные эластографии: слева новообразование при картировании имеет 5-й эластотип, StR = 7,31 (пороговое значение — 4,0), категория BI-RADS 5

Fig. 1. Multimodal diagnostics (mammography, automated ultrasound, and ultrasound in B-mode and elastography mode) data for synchronous bilateral breast cancer (BC), according to histological examination, defined as unspecified BC of luminal B molecular subtype: а — mammography data in 2 projections (craniocaudal, mediolateral): structure type C according to ACR, a neoplasm category BI-RADS 4a (indicated by white circle) is detected in the right mammary gland; no neoplasms are detected in the left mammary gland, category BI-RADS 2 is defined; б — automated breast ultrasound (ABUS), coronal projection: on the left, a hypoechoic neoplasm of irregular shape, with unclear contours, category BI-RADS 5 is determined; в — ABUS data, coronal projection: on the right, a hypoechoic neoplasm of irregular shape, with uneven, unclear contours, category BI-RADS 5 is determined; г — elastography data: on the right, a neoplasm during mapping has the 5th elastotype, StR = 6.49 (threshold value — 4.0), category BI-RADS 5; д — elastography data: on the left, a neoplasm during mapping has the 5th elastotype, StR = 7.31 (threshold value — 4.0), category BI-RADS 5

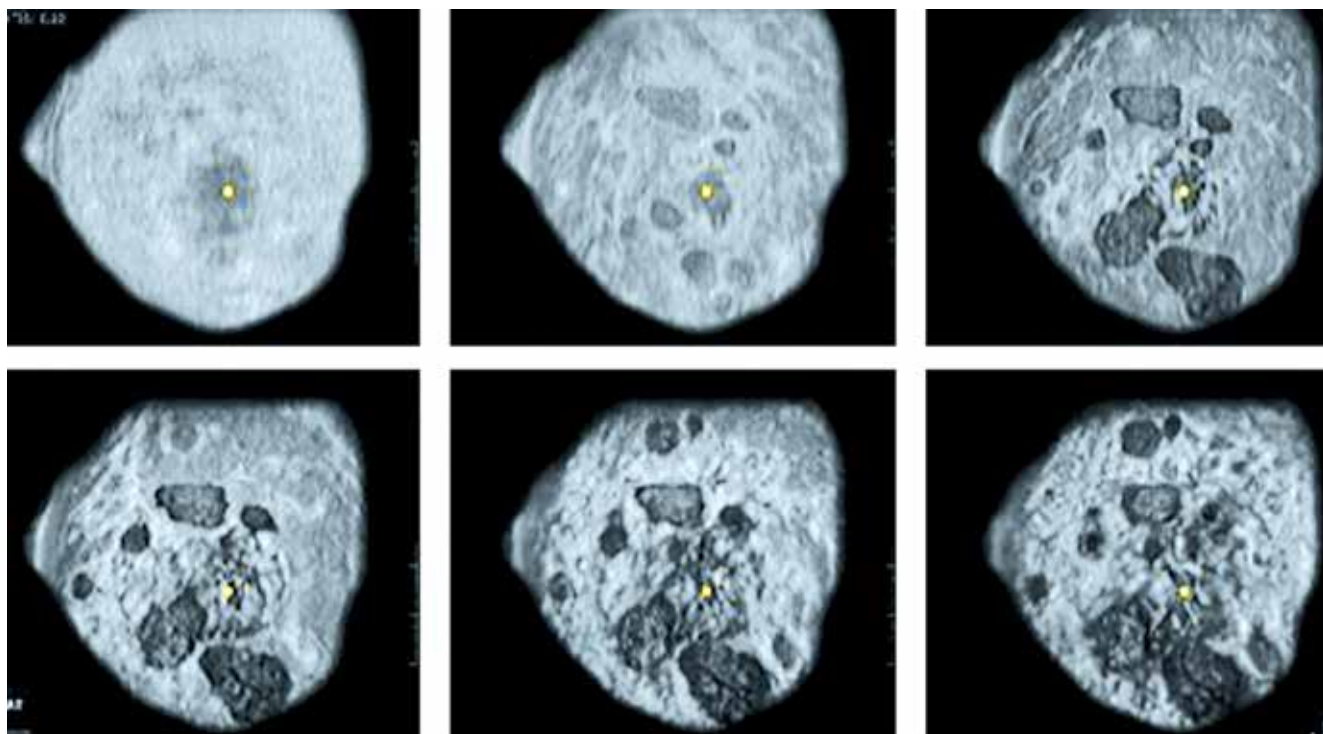


Рис. 2. Данные автоматизированного ультразвукового исследования в коронарной проекции. В правой молочной железе определяются множественные фиброаденомы, гистологически верифицированные

Fig. 2. Automated breast ultrasound data, coronal projection. Multiple fibroadenomas are identified in the right mammary gland, these fibroadenomas are histologically verified

с высокой МП, были включены пациентки группы высокого риска развития РМЖ — с личным или семейным анамнезом РМЖ или наличием мутаций *BRCA1/2*. Выявляемость дополнительных случаев рака у этих пациенток была значительно выше, чем при обычном скрининге [18, 19]. Так, дополнительный ультразвуковой скрининг у женщин с высоким риском развития РМЖ позволил выявить 3,7 случая рака на 1000 пациенток при стандартных показателях эффективности скрининга 1,9 случая рака на 1000 пациенток. Данный факт убеждает в необходимости более углубленного обследования женщин из групп риска с применением современных ультразвуковых технологий.

По результатам настоящего исследования были определены преимущества и недостатки АУЗИ.

Преимущество АУЗИ по сравнению с традиционным УЗИ заключается в возможности более точной локализации множественных новообразований в молочной железе за счет глобальной визуализации молочных желез. В случае доброкачественных новообразований автоматический режим сканирования обеспечивает более точную локализацию процесса, а также оптимизирует возможность сравнения пространственной ориентации и размеров очага при динамическом наблюдении. При РМЖ АУЗИ за счет более высокой разрешающей способности и возможности многопроекционного исследования позволяет

более точно определять мультифокальность и мультицентричность процесса, топическую локализацию опухолевых узлов с проекцией их на коже с помощью 3D реконструирования (рис. 2).

Использование коронарных срезов позволяет более точно обнаруживать мелкие детали, которые имеют большое значение для дифференциальной диагностики, что является его основным преимуществом. Возможность архивирования и хранения полученных данных позволяет проводить двойное чтение, что также является важным достоинством метода как инструмента, дополнительного к традиционному маммографическому скринингу. Важнейшее преимущество АУЗИ — возможность комплексной оценки изображений МГ и АУЗИ на рабочей станции, что повышает точность диагностики РМЖ.

К недостаткам следует отнести высокую стоимость оборудования, что снижает востребованность и распространенность метода на территории Российской Федерации. Ограничивают внедрение метода и необходимость дополнительного обучения среднего медицинского персонала, необходимость сохранения большого объема получаемой цифровой информации, а также технологические ограничения в виде отсутствия изображения аксиллярных областей, опции эластографии, доплерографии. К недостаткам можно отнести и более высокие временные затраты на проведение исследования. Однако эти недостатки частично компенсируются

удобством просмотра, интерпретации и архивации данных на специализированной рабочей станции.

Настоящее исследование имеет некоторые особенности, поскольку проводилось с включением пациенток с жалобами на болезненность и уплотнение в молочных железах. В перспективе необходимо провести исследование на большей когорте бессимптомных пациенток.

Выводы

Автоматизированное ультразвуковое исследование является перспективным и высокоэффективным методом диагностики у женщин с высокой МП молочных желез, имеющим свои преимущества и недостатки, и может использоваться в комбинации с МГ в качестве метода дополнительного скрининга, особенно у женщин с высоким риском развития РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R. et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. JAMA 2015;314(15):1599–614. DOI: 10.1001/jama.2015.12783
- Tabar L., Vitak B., Chen T.H. et al. Swedish two-county trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011;260(3):658–63. DOI: 10.1148/radiol.11110469
- Sprague B.L., Gangnon R.E., Burt V. et al. Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. JNCI 2014;106(10):dju255. DOI: 10.1093/jnci/dju255
- Wang H.Y., Jiang Y.X., Zhu Q.L. et al. Differentiation of benign and malignant breast lesions: A comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations. Eur J Radiol 2012;81(11):3190–200. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.01.034
- Chou Y.H., Tiu C.M., Chen J. et al. Automated full-field breast ultrasonography: The past and the present. J Med Ultrasound 2007;15(1):31–44. DOI: 10.1016/S0929-6441(08)60022-3
- Vourtsis A. Three-dimensional automated breast ultrasound: Technical aspects and first results. Diagn Interv Imaging 2019;100(10):579–92. DOI: 10.1016/j.diii.2019.03.012
- Vourtsis A., Berg W.A. Breast density implications and supplemental screening. Eur Radiol 2019;29:1762–77. DOI: 10.1007/s00330-018-5668-8
- Vourtsis A., Kachulis A. The performance of 3D ABUS versus HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1.886 women. Eur Radiol 2018;28(2):592–601. DOI: 10.1007/s00330-017-5011-9
- Brem R.F., Tabar L., Duffy S.W. et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: The Somoinight Study. Radiology 2015;274(3):663–73. DOI: 10.1148/radiol.14132832
- Golatta M., Franz D., Harcos A. et al. Interobserver reliability of automated breast volume scanner (ABVS) interpretation and agreement of ABVS findings with hand held breast ultrasound (HHUS), mammography and pathology results. Eur J Radiol 2013;82(8):e332–e336. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.03.005
- Golatta M., Baggs C., Schweitzer-Martin M. et al. Evaluation of an automated breast 3D-ultrasound system by comparing it with hand-held ultrasound (HHUS) and mammography. Arch Gynecol Obstet 2015;29:889–95. DOI: 10.1007/s00404-014-3509-9
- Гажонова В.Е., Ефремова М.П., Хлюстина Е.М. и др. Автоматическая сонотомография молочных желез — новая методика диагностики рака. Медицинская визуализация 2015;(2):67–77. Gazhonova V.E., Efremova M.P., Khlustina E.M. et al. Automated breast volume sonography — new technology in breast cancer diagnosis. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging 2015;(2):67–77. (In Russ.).
- Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006;239(2):341–50. DOI: 10.1148/radiol.2391041676
- Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2013;(1):112–5. Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V. et al. Determination of the threshold value of the sonoelastographic stiffness coefficient in the differential diagnosis of benign and malignant breast tumors. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin medicine. Clinical Bulletin 2013;(1):112–5. (In Russ.).
- Бусько Е.А., Мамедова С.К., Галиева Э.Р. Автоматизированное 3D ультразвуковое сканирование пациенток с различной патологией молочной железы. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 2019621385 от 29 июля 2019 г. Busko E.A., Mamedova S.K., Galieva E.R. Automated 3D ultrasound scanning of patients with various breast pathologies. Certificate of registration of the electronic resource No. 2019621385 dated July 29, 2019.
- Гончарова А.Б. Постановка предварительного медицинского диагноза на основе теории нечетких множеств с использованием меры Сугено. Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления 2019;(4):529–43. DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.409
- Goncharova A.B. Preliminary medical diagnostics based on the fuzzy sets theory using the Sugeno measure. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Prikladnaya matematika. Informatika. Processy upravleniya = Bulletin of St. Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Management Processes 2019;(4):529–43. (In Russ.). DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.409
- Краско О. Пособие по анализу медико-биологических данных (с примерами в R). Доступно по: https://www.researchgate.net/publication/312126731_Posobie_po_analizu_mediko-biologiceskih_dannyh_s_primerami_v_R. Krasko O. A manual for the analysis of medical and biological data (with examples in R). Available at: https://www.researchgate.net/publication/312126731_Posobie_po_analizu_mediko-biologiceskih_dannyh_s_primerami_v_R. (In Russ.).
- Parris T., Wakefield D., Frimmer H. Real world performance of screening breast ultrasound following enactment of Connecticut Bill 458. Breast 2013;19(1):64–70. DOI: 10.1111/tbj.12053
- Berg W.A., Zhang Z., Lehrer D. et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA 2012;307(13):1394–404. DOI: 10.1001/jama.2012.388

Вклад авторов

Е.А. Бусько: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, интерпретация результатов, написание статьи;
В.В. Семиглазов, Н.И. Рожкова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, критический анализ текста статьи;
С.К. Джахилова, Э.Р. Акзянова: проведение ультразвукового исследования, сбор и анализ данных;
П.В. Криворотко, С.С. Багненко: анализ полученных данных, критический анализ текста статьи;
В.В. Рязанов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.A. Busko: development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, interpretation of the results, writing the article;
V.V. Semiglazov, N.I. Rozhkova: development of the study design, analysis of the data obtained, critical analysis of the text of the article;
S.K. Dzhakhilova, E.R. Akzyanova: ultrasound examination, data collection and analysis;
P.V. Krivorotko, S.S. Bagnenko: analysis of the data obtained, critical analysis of the text of the article;
V.V. Ryazanov: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Бусько / E.A. Busko: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>
В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>
Н.И. Рожкова / N.I. Rozhkova: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>
С.К. Джахилова / S.K. Dzhakhilova: <https://orcid.org/0000-0003-0651-2499>
Э.Р. Акзянова / E.R. Akzyanova: <https://orcid.org/0000-0002-2213-7441>
П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
В.В. Рязанов / V.V. Ryazanov: <https://orcid.org/0000-0002-0037-2854>
С.С. Багненко / S.S. Bagnenko: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-38>

Факторы риска развития рака молочной железы на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы: 10-летнее наблюдательное исследование

Р.М. Шабает^{1, 2}, И.В. Колядина^{2, 3}, Д.А. Благовестнов², 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

Контакты: Рамис Маратович Шабает kampramis@mail.ru

Цель исследования – оценить факторы риска развития рака молочной железы (РМЖ) на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) в крупной популяции женщин с длительным периодом наблюдения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 504 женщин, находившихся на динамическом наблюдении и лечении по поводу ДДМЖ с РМЖ, возникшим или нет в дальнейшем в течение 10-летнего периода наблюдения. Женщины были разделены на 2 группы: 1) пациентки с ДДМЖ, не имеющие РМЖ в течение 10-летнего периода наблюдения ($n = 261$); 2) пациентки с ДДМЖ и дальнейшим развитием РМЖ ($n = 243$). Ретроспективный анализ выполнялся комплексно, с включением анамнестических, клинических, лабораторных факторов и проведенного лечения по поводу ДДМЖ. Возраст пациенток составил от 39 до 49 лет. Десятилетний интервал наблюдения был выбран с целью адекватного сравнения групп. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Основные различия между группами касались факта проводимой консервативной терапии по поводу ДДМЖ и ее длительности. В группе без РМЖ частота проведения консервативного лечения с применением различных групп препаратов достигла 93,4 % со средним периодом лечения $78,0 \pm 1,7$ мес, в то время как в группе с дальнейшим развитием РМЖ только 37,4 % пациенток получали консервативное лечение по поводу ДДМЖ и средний период лечения составил всего $15,0 \pm 0,8$ мес, $p < 0,001$. Потенциальными дополнительными значимыми факторами риска развития РМЖ во 2-й группе могли быть наличие ожирения, гинекологической патологии, длительное нахождение женщин в стрессовой ситуации, а также отсутствие хирургического лечения по поводу доброкачественных изменений молочной железы, $p < 0,001$. При сравнении лабораторных показателей крови обращает на себя внимание значимо более высокий уровень пролактина в группе пациенток с дальнейшим развитием РМЖ – 31 % против 13 %, $p < 0,001$.

Выводы. У женщин с наличием ДДМЖ дополнительными потенциальными факторами риска развития РМЖ могут быть избыточная масса тела, доброкачественные гинекологические заболевания, высокий уровень пролактина крови, а также длительное нахождение в стрессовой ситуации. Своевременная диагностика и лечение доброкачественной патологии молочной железы и устранение вышеуказанных факторов могут внести существенный вклад в снижение риска развития новообразований РМЖ.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочной железы, факторы риска развития рака молочной железы, профилактика рака молочной железы, консервативное лечение доброкачественной дисплазии молочной железы, доброкачественная патология молочной железы, гиперпролактинемия

Для цитирования: Шабает Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А., Староконь П.М. Факторы риска развития рака молочной железы на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы: 10-летнее наблюдательное исследование. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):31–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-38>

Risk factors for breast cancer in patients with benign breast diseases: a 10-year observational study

R.M. Shabaev^{1, 2}, I.V. Kolyadina^{2, 3}, D.A. Blagovestnov², 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 Continuous Professional 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

Contacts: Ramis Maratovich Shabaev kampramis@mail.ru

Aim. To assess risk factors for breast cancer in a large population of women with benign breast dysplasia (BBD) followed up for a long time.

Materials and methods. This retrospective study included 504 women with BBD followed up for 10 years. Study participants were divided into two groups: 1) BBD patients who did not develop breast cancer within 10 years ($n = 261$); 2) BBD patients who developed breast cancer within 10 years ($n = 243$). We conducted comprehensive retrospective analysis of demographic, clinical, and laboratory characteristics, as well as treatment details for BBD. Patient age varied between 39 and 49 years. The ten-year follow-up interval was chosen to perform adequate comparison of the groups. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The main difference between the two groups was related to conservative treatment for BBD and its duration. Almost all (93.4 %) patients in the group without breast cancer received some conservative treatment for BBD for 78.0 ± 1.7 months, whereas among those who developed breast cancer, only 37.4 % received conservative therapy for 15.0 ± 0.8 months ($p < 0.001$). Other significant risk factors for breast cancer in group 2 included obesity, gynecological pathology, long-term stress, and no surgical treatment for benign breast changes ($p < 0.001$). The analysis of laboratory parameters demonstrated significantly higher levels of prolactin in patients who developed breast cancer (31 % versus 13 %; $p < 0.001$).

Conclusion. Potential risk factors for breast cancer in BBD patients include overweight, benign gynecological diseases, elevated prolactin, and long-term stress. Timely diagnosis and treatment of BBD and elimination of the abovementioned factors can significantly reduce the probability of breast cancer.

Keywords: benign breast dysplasia, risk factors for breast cancer, breast cancer prevention, conservative treatment for benign breast dysplasia, benign breast pathology, hyperprolactinemia

For citation: Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Risk factors for breast cancer in patients with benign breast diseases: a 10-year observational study. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1):31–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-38>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является актуальной и наиболее значимой патологией в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин во всем мире; определение факторов риска развития РМЖ позволяет разработать оптимальные программы профилактики и ранней диагностики заболевания [1–6]. Одним из доказанных факторов риска развития РМЖ является наличие пролиферативных форм доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ), особенно с атипическими изменениями, что требует особого и пристального внимания онкологов [1, 7, 8]. Среди других факторов риска развития РМЖ – носительство патогенных герминальных мутаций в генах-супрессорах (*BRCA1/2* и др.), отягощенный семейный анамнез (близкие родственники с такими злокачественными новообразованиями, как РМЖ, рак яичников, предстательной железы, поджелудочной железы и др.), облучение грудной стенки (медицинское или техногенное), высокая плотность молочных желез, а также длительный репродуктивный возраст женщины (ран-

нее начало менструации в возрасте до 12 лет, позднее наступление менопаузы после 55 лет, отсутствие беременностей, отсутствие лактации) [9, 10]. При рассмотрении вопросов патогенеза РМЖ мы предположили закономерность и взаимосвязь между длительным течением у пациенток ДДМЖ и последующим возникновением онкологического заболевания, в связи с чем было проведено ретроспективное наблюдательное исследование с включением большого числа женщин с ДДМЖ для выделения факторов риска развития РМЖ на фоне данной патологии.

Цель исследования – оценить возможную взаимосвязь длительно протекающей ДДМЖ и последующего развития РМЖ, а также выявить факторы риска развития РМЖ в зависимости от проведенного лечения доброкачественной патологии молочной железы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 504 пациенток с ДДМЖ, пролеченных в онкологическом отделении лечебно-профилактического

учреждения г. Голицыно за 10-летний период (с 2013 по 2023 г.). Пациентки разделены на 2 группы:

- 1) пациентки с ДДМЖ, прослеженной в течение 10 лет без развития РМЖ ($n = 261$ (51,8 %));
- 2) пациентки с ДДМЖ, прослеженной в течение 10 лет с развитием РМЖ ($n = 243$ (48,3 %)).

Ретроспективный анализ выполнялся комплексно, с учетом возраста, длительности основного заболевания, анамнеза пациенток, гормонального статуса, наличия сопутствующих заболеваний и ранее проводимых оперативных вмешательств. Десятилетний интервал был выбран с целью адекватного сравнения групп.

Основными критериями включения были возраст женщин 39–49 лет и наличие клинических и рентгенологических признаков ДДМЖ на протяжении не менее 6 мес. Критериями исключения были наличие другого онкологического заболевания в анамнезе, возраст младше 39 и старше 49 лет, отсутствие признаков доброкачественной патологии со стороны молочных желез.

Все пациентки, включенные в исследование, находились на динамическом наблюдении по поводу доброкачественных изменений молочных желез в течение 10 лет, обследовались с периодичностью 1 раз в 6–12 мес в обеих группах (а также дополнительно при наличии жалоб и обращении к врачу). Пациенткам в обеих группах были выполнены лабораторные и инструментальные методы обследования: анализы крови (клинический и с оценкой гормонального статуса), исследование онкомаркеров. Исследование молочных желез включало выполнение маммографии и ультразвукового исследования у всех женщин; кроме того, выполнялось ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и органов малого таза. Такие исследования, как магнитно-резонансная томография молочных желез, сцинтимаммография, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, выполнялись по показаниям (при дифференциальной диагностике выявленных изменений, а также верификации РМЖ в группе 2).

Пациенткам обеих групп проведена морфологическая верификация процесса в молочной железе, включавшая тонкоигольную аспирационную биопсию или core-биопсию для цитологической или гистологической верификации на этапе наблюдения по поводу ДДМЖ в обеих группах, core-биопсию с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием — на этапе обследования по поводу возникшего РМЖ (в группе 2).

Проанализированы потенциальные факторы риска развития РМЖ, а именно клинические данные, анамнестические данные и перенесенные заболевания, показатели гормонального фона и другие лабораторные характеристики. Полученные результаты сравнили между группами и определили статистически значимые различия, для которых получено $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование больных составил $43,3 \pm 2,3$ года и в группах не различался: $42,7 \pm 2,3$ и $43,8 \pm 2,2$ года в группах 1 и 2 соответственно. Было предположено, что одной из возможных причин возникновения РМЖ в группе 2 стало длительное динамическое наблюдение доброкачественной патологии молочной железы без консервативного и хирургического лечения. Для подтверждения значимости данного фактора выполнен анализ методов лечения ДДМЖ в группах (в группе 1 — до финальной точки наблюдения, в группе 2 — до развития РМЖ). Получены весьма интригующие результаты.

В группе 1 (без развития РМЖ) консервативное лечение ДДМЖ проводилось в 93,5 % случаев при общей длительности лечения $78,0 \pm 1,7$ мес. Консервативная терапия включала курсовое назначение лекарственных препаратов у 33,7 % пациенток, биологически активных добавок (БАД) — у 30,2 %, комбинаций лекарственных препаратов и БАД — у 28,3 %. Повторные курсы консервативного лечения проводились totalному большинству пациенток — 93,4 %. Отсутствие консервативного лечения по поводу ДДМЖ констатировалось крайне редко (всего 6,5 % больных) в группе 1.

В противоположность этому, в группе 2 (с дальнейшим развитием РМЖ) консервативное лечение ДДМЖ проводилось всего 37 % пациенток, длительность терапии составила $15,0 \pm 0,8$ мес — существенно меньше, чем в группе 1, $p < 0,001$. Консервативная терапия включала назначение лекарственных препаратов в 9 % случаев, БАД — в 9,8 %, гормональной терапии — в 7,4 % случаев; комбинации лекарственных препаратов и БАД использованы у 11,1 % женщин. Повторные курсы лечения проводились всего в 20,1 % случаев, что значимо реже, чем в группе 1, $p < 0,001$. Следует отметить, что в большинстве случаев (62,5 %) пациентки группы 2 динамически наблюдались по поводу ДДМЖ и не получали никакого консервативного лечения по поводу доброкачественных изменений в молочных железах, что значимо разнится с данными пациенток группы 1, $p < 0,001$ (табл. 1).

Таким образом, основные различия между группами касались факта проводимой консервативной терапии по поводу ДДМЖ и ее длительности; в группе 1 частота проведения консервативного лечения с применением различных групп препаратов достигла 93,4 % со средним периодом лечения $78,0 \pm 1,7$ мес, в то время как в группе 2 из 243 пациенток только 37,4 % получали консервативное лечение по поводу ДДМЖ и средний период лечения составил всего $15,0 \pm 0,8$ мес, $p < 0,001$. Исходя из полученных данных, можно предположить, что широкий охват контингента пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы и регулярное консервативное лечение ДДМЖ в течение длительного периода могут быть основой первичной профилактики развития РМЖ.

Таблица 1. Анамнез проводимого лечения доброкачественной дисплазии молочной железы
Table 1. History of treatment for benign breast dysplasia

Лечение Treatment	Группа 1 (n = 261) Group 1 (n = 261)		Группа 2 (n = 243) Group 2 (n = 243)	
	n	%	n	%
Консервативное лечение лекарственными препаратами Conservative pharmacotherapy	88	33,7	22	9
	$p < 0,001$			
Лечение с включением биологически активных добавок Treatment with food supplements	79	30,2	24	9,8
	$p < 0,001$			
Лечение гормональными препаратами Treatment with hormones	3	1,1	18	7,4
	$p = 0,0004$			
Консервативное лечение комбинацией лекарственных препаратов и биологически активных добавок Conservative pharmacotherapy plus food supplements	74	28,3	27	11,1
	$p < 0,001$			
Повторное консервативное лечение Repeated conservative treatment	244	93,4	49	20,1
	$p < 0,001$			
Не проводили консервативное лечение No conservative treatment	17	6,5	152	62,5
	$p < 0,001$			

Вторым этапом нашего исследования был сравнительный анализ данных анамнеза жизни и перенесенных заболеваний в обеих группах. Оказалось, что отягощенную наследственность по РМЖ/раку яичников и другим потенциально *BRCA*-ассоциированным опухолям имела каждая 10-я женщина в группах 1 и 2 (9,9 % против 9,4 %, $p = 0,841$). Репродуктивный анамнез (отсутствие родов, применение экстракорпорального оплодотворения) также был весьма схож в группах, $p = 0,698$.

Избыточная масса тела (ожирение; индекс массы тела ≥ 30) отмечена значимо реже у женщин группы 1 (33,5 % против 44 %, $p = 0,017$), так же как и частота доброкачественных гинекологических заболеваний в анамнезе (24,9 % против 63,7 %, $p < 0,001$). Еще одним существенным фактором оказалось длительное нахождение в стрессовой ситуации (24,1 % в группе 1 против 63,3 % в группе 2, различия высокозначимы, $p < 0,001$).

Наиболее интересным анализируемым фактором оказалось наличие в анамнезе ранее проведенной секторальной резекции по поводу доброкачественной патологии молочной железы. Так, в группе 1 без развития РМЖ 39,4 % больных перенесли в течение 10-летнего периода наблюдения как минимум 1 операцию на мо-

лочной железе по поводу ДДМЖ, в то время как в группе 2 только 28,4 % пациенток имели аналогичный хирургический анамнез, $p = 0,008$. Все указанные факторы наглядно представлены в табл. 2.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что потенциальными значимыми факторами риска и триггерами развития РМЖ в группе 2 могли быть наличие ожирения, гинекологической патологии, длительное нахождение женщины в стрессовой ситуации, а также отсутствие хирургического лечения по поводу доброкачественных изменений молочной железы.

Третьим этапом сравнения групп был анализ лабораторных факторов: гормонального фона женщин, уровня онкомаркеров и носительства патогенных мутаций генов *BRCA1/2*. При изучении лабораторных данных в исследуемых группах выявлено, что в группе без развития РМЖ уровень тиреотропного гормона превышал норму всего у 1 (7,4 %) пациентки, концентрация пролактина была выше нормы у 13 %, а уровень прогестерона – у 2 % женщин. В противоположность этому, у пациенток группы 2 (с развитием РМЖ) уровень пролактина был достоверно выше нормы у 31 % женщин, а концентрация прогестерона превышала норму в 19 % случаев, что значимо различается с показателями в группе 1, $p < 0,001$.

Таблица 2. Данные анамнеза и перенесенные заболевания в группах

Table 2. Clinical characteristics of patients in the two groups

Фактор Factor	Группа 1 (n = 261) Group 1 (n = 261)		Группа 2 (n = 243) Group 2 (n = 243)	
	n	%	n	%
Отягощенная наследственность по раку молочной железы Family history of breast cancer	26	9,9	23	9,4
	$p = 0,841$			
Избыточная масса тела Overweight	87	33,5	107	44
	$p = 0,017$			
Отсутствие родов Nulliparity	7	2,6	10	4,1
	$p = 0,374$			
Применение экстракорпорального оплодотворения History of in vitro fertilization	9	3,4	10	4,1
	$p = 0,698$			
Доброкачественные гинекологические заболевания Benign gynecological diseases	65	24,9	155	63,7
	$p < 0,001$			
Длительное нахождение в стрессовой ситуации Long-term stress	63	24,1	154	63,3
	$p < 0,001$			
Ранее проведенные секторальные резекции молочной железы History of sectoral breast resections	103	39,4	69	28,4
	$p = 0,008$			

При исследовании онкомаркеров (раково-эмбриональный антиген, СА-125 и СА-15-5) в группе 1 во всех случаях отмечены показатели в пределах нормы, в то время как в группе 2 уровни онкомаркеров в крови соответствовали норме только в 44 % случаев, $p < 0,001$.

Интересно отметить, что при медико-генетическом исследовании крови женщин с отягощенным

семейным анамнезом патогенные герминальные мутации генов *BRCA1/2* обнаруживались несколько чаще у пациенток группы без развития РМЖ (12 %) по сравнению с группой с РМЖ (7,4 %), однако различия не достигли статистической значимости, $p = 0,068$.

Анализируемые лабораторные показатели и их различия в группах наглядно представлены в табл. 3.

Таблица 3. Лабораторные показатели у пациенток исследуемых групп

Table 3. Laboratory parameters in patients of the two groups

Показатель Parameter	Группа 1 (n = 261) Group 1 (n = 261)		Группа 2 (n = 243) Group 2 (n = 243)	
	n	%	n	%
Наличие патогенных мутаций генов <i>BRCA1/2</i> Pathogenic <i>BRCA1/2</i> mutations	32	12,0	18	7,4
	$p = 0,068$			
Уровень тиреотропного гормона (превышение нормы) Elevated thyroid-stimulating hormone	18	7,4	17	7,0
	$p = 1$			
Уровень пролактина (превышение нормы) Elevated prolactin	5	13,0	75	31,0
	$p < 0,001$			
Уровень прогестерона (превышение нормы) Elevated progesterone	5	2,0	46	19,0
	$p < 0,001$			
Уровни раково-эмбрионального антигена, СА-125 и СА-15-5 в пределах нормы Levels of carcinoembryonic antigen, CA-125, and CA-15-5 within the normal range	261	100	107	44,0
	$p < 0,001$			

Проанализировав полученные данные, можно резюмировать, что наиболее значимым достоверным отклонением среди лабораторных показателей был значимо более высокий уровень пролактина у женщин во 2-й группе — 31 % против 13 % ($p < 0,001$).

Обсуждение

Вопросы первичной профилактики РМЖ находятся под пристальным вниманием мирового онкологического сообщества; избыточная масса тела, образ жизни и доброкачественная патология молочной железы изучаются как топовые модифицируемые факторы риска развития онкологического заболевания [11–15]. В нашем исследовании, согласно его оригинальному дизайну, все пациентки имели ДДМЖ и наблюдались в течение 10-летнего периода, поэтому сам факт наличия ДДМЖ не оценивался в качестве потенциального триггера развития РМЖ, однако изучен вклад в развитие злокачественного заболевания других клинических, анамнестических и лабораторных факторов. Согласно полученным результатам, наши пациентки с развитием РМЖ на фоне ДДМЖ значимо чаще имели избыточную массу тела ($p = 0,017$), доброкачественные гинекологические заболевания ($p < 0,001$) и длительные стрессовые ситуации ($p < 0,001$). Аналогичная причинно-следственная связь (наличие ожирения и развитие РМЖ) представлена в ряде исследований наших зарубежных коллег [16, 17]. Кроме того, хронический стресс как потенциальный фактор риска развития РМЖ изучен в проспективных когортных исследованиях; авторы подчеркивают важность сохранения психологического здоровья как превентивной меры в развитии злокачественных новообразований молочной железы [18, 19].

Одним из этапов нашего исследования было сравнение лабораторных показателей у пациенток 2 групп (с последующим развитием РМЖ и без такового); отмечено значимое повышение уровня пролактина крови у пациенток с ДДМЖ с развитием злокачественного новообразования ($p < 0,001$). Исторически пролактин рассматривался как эндокринный пептидный гормон, который отвечает за окончательное функциональное развитие молочной железы и лактацию [20], однако

исследования последних лет демонстрируют недооцененную роль пролактина как участника различных сигнальных каскадов, запускающих дифференцировку и пролиферацию клеток. Более того, пролактин, секретируемый эпителиальными клетками молочной железы, участвует в аутокринно-паракринной передаче сигналов как в нормальной, так и в опухолевой ткани [20, 21]. Пролактин способен моделировать микроокружение как первичной опухоли, так и ее метастазов; стала известна его значимая роль в развитии и поддержании костного метастазирования при РМЖ [21]. Таким образом, анализ уровня пролактина у женщин с ДДМЖ и терапия, направленная на снижение его избыточного уровня, могут стать важной ступенью в профилактике развития злокачественных новообразований молочной железы в рутинной практике.

Наиболее интересным результатом нашего исследования оказалось обнаружение значимого влияния на развитие РМЖ проводимого хирургического и консервативного лечения доброкачественных заболеваний молочной железы. Большинство (93,4 %) пациенток группы 1 (без развития РМЖ) имели длительный анамнез консервативной терапии ДДМЖ ($78,0 \pm 1,7$ мес), и почти 40 % перенесли в течение 10-летнего периода наблюдения различные хирургические вмешательства по поводу доброкачественной патологии, что может являться и патогенетической профилактикой, и «санацией» потенциальных предопухолевых очагов в молочной железе. В группе 2 с дальнейшим развитием РМЖ доля пациенток с консервативным или хирургическим лечением ДДМЖ значимо ниже.

Выводы

У женщин с ДДМЖ дополнительными потенциальными факторами риска развития РМЖ являются избыточная масса тела, доброкачественные гинекологические заболевания, высокий уровень пролактина крови, а также длительное нахождение в стрессовой ситуации. Своевременная диагностика и лечение доброкачественной патологии молочной железы и устранение вышеуказанных факторов могут внести существенный вклад в снижение риска развития новообразований РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial NMITS radiologii Minzdrava Rossii, 2022. (In Russ.).
- Староконь П.М., Шабает Р.М. Результаты хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии. Современные проблемы науки и образования 2019;(4). Доступно по: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=29006>. Starokon P.M., Shabaev R.M. Results of surgical treatment of fibrocystic mastopathy. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of Science and Education 2019;(4). Available at: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=29006>. (In Russ.).
- Левчук А.Л., Ходырев С.А., Шабает Р.М. Современное состояние реконструктивно-восстановительной хирургии молочных

- желез. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2021;16(2):122–7. DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_122
- Levchuk A.L., Khodyrev S.A., Shabaev R.M. Current state of reconstructive surgery of the mammary glands. Vestnik Nacionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 2021;16(2):122–7. (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_122
3. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы. Российский онкологический журнал 2015;20(1):42–6. Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Komov D.V. Breast cancer screening: Global experience and prospects. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 2015;20(1):42–6. (In Russ.).
 4. Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностики микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):21–34. Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Possibilities of mammography, ultrasound and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2020;16(4):21–34. (In Russ.).
 5. 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. Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Complex radio-diagnosis of early breast cancer (literature review). Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2019;21(3):26–32. (In Russ.).
 6. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воротников И.К. и др. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии 2014;2(1):16–25. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Vorotnikov I.K. et al. Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, molecular diagnostics, surgical prevention in risk groups. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2014;2(1):16–25. (In Russ.).
 7. Портной С.М. Основные риски развития рака молочной железы и предложения по его профилактике. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(3):25–39. Portnoy S.M. The main risks of developing breast cancer and suggestions for its prevention. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2018;14(3):25–39. (In Russ.).
 8. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign breast diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 272 p. (In Russ.).
 9. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Мастопатия в гинекологической практике: руководство для врачей. М., 2021. 304 с. DOI: 10.33029/9704-6225-6MAS-2021-1-304 Kogan I.Yu., Musina E.V. Mastopathy in gynecological practice: A guide for doctors. Moscow, 2021. 304 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-6225-6MAS-2021-1-304
 10. Староконь П.М., Есипов А.В., Левчук А.Л. и др. Доброкачественные дисплазии молочных желез: диагностика, профилактика, лечение. Учебное пособие. М.: Перо, 2023. 80 с. Starokon P.M., Esipov A.V., Levchuk A.L. et al. Benign mammary dysplasia: Diagnosis, prevention, treatment. Tutorial. Moscow: Pero, 2023. 80 p. (In Russ.).
 11. Del Ciampo L. Breastfeeding and the benefits of lactation for women's health. Rev Bras Ginecol Obstet 2018;40(6):354–9. DOI: 10.1055/s-0038-1657766
 12. Ma X., Zhao L.G., Sun J.W. et al. Association between breast feeding and risk of endometrial cancer: A meta-analysis of epidemiological studies. Eur J Cancer Prev 2018;27:144–51.
 13. 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. Kolyadina I.V. Following on from SABCS 2022: TOP 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2023;25(1):35–45. (In Russ.).
 14. Шабеев 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. Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Evaluation of the clinical and radiological effectiveness of a new conservative method of treating fibrocystic disease. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2023;19(4):36–42. (In Russ.).
 15. Engin A. Obesity-associated breast cancer: Analysis of risk factors. Adv Exp Med Biol 2017;960:571–606. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_25
 16. Kashyap D. Global increase in breast cancer incidence: Risk factors and preventive measures. Biomed Res Int 2022;2022:9605439. DOI: 10.1155/2022/9605439
 17. Eskelinen M. Life stress and losses and deficit in adulthood as breast cancer risk factor: A prospective case-control study in Kuopio, Finland. In Vivo 2010;24(6):899–904.
 18. Li P., Huang J., Wu H. et al. Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer. Medicine (Baltimore) 2016;95(50):e5529. DOI: 10.1097/MD.0000000000005529
 19. Weaver S.R., Hernandez L. Autocrine-paracrine regulation of the mammary gland. J Dairy Sci 2016;99(1):842–53. DOI: 10.3168/jds.2015-9828
 20. Karayazi O., Govindarajan N., Lopetegui-González I. et al. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. Semin Cell Dev Biol 2021;114:159–70. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.10.005

Вклад авторов

Р.М. Шабеев: 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://orcid.org/0000-0002-1124-6802>
Д.А. Благовестнов / D.A. Blagovestnov: <https://orcid.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. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51>

Возможности применения отечественных разработок для оценки поражения сигнального лимфатического узла при раке молочной железы

М.В. Шомова^{1, 2}, Е.П. Куликов¹, А.Н. Демко^{1, 2}, И.И. Виноградов^{1, 2}, А.Д. Герасимова², А.Н. Буданов^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;

²ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390011 Рязань, ул. Спортивная, стр. 11

Контакты: Марина Васильевна Шомова doc_mvs@rambler.ru;
Анна Николаевна Демко naetochka@yandex.ru

Введение. Рак молочной железы является ведущей онкопатологией у женщин. Стандартная радикальная операция, выполняющаяся при данной патологии, включает лимфодиссекцию, приводящую к развитию постмастэктомического синдрома. Однако удаление неметастических лимфатических узлов в полном объеме не является рациональным с учетом последующей инвалидизации пациентки. Этого возможно избежать с помощью процедуры биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ). На данном этапе развития онкологии существует несколько способов визуализации СЛУ. К числу наиболее перспективных относится флуоресцентный метод. Эта методика используется в течение многих лет, однако она недостаточно интегрирована в клиническую практику, и остается ряд вопросов по процедуре ее выполнения. Кроме того, требуется внедрение и совершенствование отечественных разработок, в том числе и для уменьшения финансовых затрат.

Цель исследования – изучение применения индоцианина зеленого отечественного производства (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) и системы детекции IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) для биопсии СЛУ у больных ранним раком молочной железы.

Материалы и методы. С февраля по сентябрь 2023 г. биопсия СЛУ с использованием индоцианина зеленого (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) была выполнена 53 больным ранним раком молочной железы без клинически определяемого поражения регионарных лимфатических узлов. Во всех случаях больные по данным клинического обследования имели операбельную стадию рака молочной железы (сT1–3N0M0). 5 мг индоцианина зеленого, растворенного в 4 мл воды для инъекций, после обработки операционного поля вводили внутрикожно и подкожно в 2 точки в верхне-наружном квадранте молочной железы по краю ареолы у 40 (75,5 %) пациенток или паратуморально – у 13 (24,5 %). Разрез в подмышечной впадине длиной около 4 см осуществляли не ранее 10–15 мин после введения индоцианина зеленого (при визуализации дорожки на 1 см дистальнее места ее окончания для предотвращения пересечения лимфатического протока и истечения препарата в рану). После визуализации все светящиеся лимфатические узлы удаляли для последующего планового морфологического исследования. Далее всем пациенткам выполнялась стандартная лимфодиссекция I и II порядков. Средний возраст пациенток составил 64,5 (37–85) года. Операция была выполнена в объеме модифицированной радикальной мастэктомии по Маддену у 40 (75,5 %) пациенток, радикальная резекция молочной железы проведена в 13 (24,5 %) наблюдениях.

Результаты. СЛУ удалось визуализировать у 51 (96,2 %) пациентки из 53. После окончательного морфологического исследования у преобладающего числа пациенток в группе отмечены IA и IIA стадии заболевания – 15 (28,3 %) и 28 (52,8 %) соответственно. Метастазы в СЛУ были обнаружены у 9 (17,0 %) пациенток. Из них в 3 (5,7 %) случаях метастазы в лимфатических узлах были выявлены и при последующей лимфодиссекции. В 4 (7,6 %) случаях метастазы были выявлены при лимфодиссекции, но не были обнаружены в удаленных СЛУ. Таким образом, в исследуемой группе у 13 (24,5 %) пациенток имелось метастатическое поражение лимфатических узлов при их отрицательном клиническом статусе. Общее число удаленных СЛУ в изучаемой группе составило 169 (от 1 до 6), среднее число удаленных лимфатических узлов – 3,3. При анализе побочных эффектов аллергических и общих реакций на индоцианин отмечено не было.

Выводы. Применяемая нами методика контрастирования СЛУ с индоцианином зеленым адекватна, воспроизводима. Частота детекции СЛУ при данном методе составляет 96,2 % при допустимой частоте ложноотрицательных результатов – 7,6 %. Индоцианин зеленый (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) и светодиодный флуороскопический онкодетектор IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) можно рекомендовать для выполнения биопсии СЛУ.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, индоцианин, биопсия сигнального лимфатического узла, флуоресцентный метод

Для цитирования: Шомова М.В., Куликов Е.П., Демко А.Н. и др. Возможности применения отечественных разработок для оценки поражения сигнального лимфатического узла при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):39–51. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51>

Options to apply national developments in the assessment of sentinel lymph node involvement in breast cancer

M. V. Shomova^{1, 2}, E. P. Kulikov¹, A. N. Demko^{1, 2}, I. I. Vinogradov^{1, 2}, A. D. Gerasimova¹, A. N. Budanov^{1, 2}

¹Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 9390026, Russia;

²Regional Clinical Oncological Dispensary; Build. 11, Sportivnaya St., Ryazan 3390011, Russia

Contacts: Marina Vasilyevna Shomova doc_mvs@rambler.ru;
Anna Nikolaeva Demko naetochka@yandex.ru

Background. Breast cancer is the leading oncopathology of women. The routine radical surgery performed in this pathology includes lymph node dissection, which provokes development of postmastectomy syndrome. However, the removal of non-metastatic lymph nodes is not rational according to the subsequent disability of the patients. This can be avoided by using a sentinel lymph node (SLN) biopsy procedure. At this stage of oncology development, there are several ways to visualize SLN. The fluorescent method is among the most promising. This technique has been used for many years. However, it is not sufficiently implemented in clinical practice. There are still several questions about the procedure for its performance. In addition, it requires the introduction and improvement of domestic developments, including reducing financial costs.

Aim. To study the use of indocyanine green of domestic production (LLC Firm "FERMENT", Russia) and the IC-GOR detection system (LLC "MedKomplekt", Russia) for SLN biopsy in patients with early breast cancer.

Materials and methods. From February to September 2023, biopsy of SLN using indocyanine green (LLC Firm "FERMENT", Russia) was performed in 53 patients with early breast cancer without clinically detectable lesion of regional lymph nodes. In all cases, according to the clinical examination, the patients had an operable stage of breast cancer (cT1–3N0M0). 5 mg of indocyanine green, dissolved in 4 ml of water for injection, was administered after sanitizing of the surgical field intradermally and subcutaneously at 2 points in the upper-outer quadrant of the breast along the edge of the areola in 40 patients (75.5 %) or paratumorally in 13 patients (24.5 %). An incision in the axilla about 4 cm long was made no earlier than 10–15 minutes after injection of indocyanine green (when visualizing the track 1 cm beyond its distal end to avoid crossing the lymph duct, after which the drug can flow into the wound). After imaging, all detected lymph nodes were removed for planned morphological examination. Standard lymph node dissection of 1 and 2 level was performed in all patients. Middle age of patients was 64.5 years (from 37 to 85 year). In 40 patients (75.5 %) modified radical mastectomy was performed, breast conserving surgery was done in 13 cases (24.5 %).

Results. SLN were visualized in 51 patients out of 53 (96.2 %). After the final morphological examination, the majority of patients in the group were ranged in the IA and IIA stages of the disease – 15 (28.3 %) and 28 (52.8 %), respectively. Metastasis in the SLN were found in 9 patients (17.0 %). Besides, in 3 cases (5.7 %) metastasis in the lymph nodes were found after lymph node dissection. In 4 cases (7.6 %) metastasis were found during lymph node dissection but were not detected in the removed SLN. Thus, in the study group 13 (24.5 %) patients had metastatic lymph node lesion despite negative clinical status. The total number of removed SLN in the study group was 169 (from 1 to 6), the average number of removed lymph nodes was 3.3. Any negative events, allergic and general reactions to indocyanine were not reported.

Conclusion. Our technique of contrasting SLN with indocyanine green is adequate and reproducible. The frequency of detection of SLN with this method is 96.2 %, with an acceptable level of false negative results is 7.6 %. Indocyanine green (LLC Firm "FERMENT", Russia) and the LED fluoroscopic cancer detector IC-GOR (LLC "MedKomplekt", Russia) can be recommended for performing a SLN biopsy.

Keywords: early breast cancer, indocyanin, sentinel lymph node biopsy, fluorescent method

For citation: Shomova M.V., Kulikov E.P., Demko A.N. et al. Options to apply national developments in the assessment of sentinel lymph node involvement in breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):39–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51>

Введение

Удаление регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в течение многих лет входило в стандарт хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ). Однако

на основании рандомизированных исследований было показано, что выполнение подмышечной лимфодиссекции при раннем РМЖ позволяет уменьшить число регионарных рецидивов заболевания, но не влияет на

показатели выживаемости [1, 2]. Исследования, изучавшие эффективность и безопасность использования биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) у больных с клинически отрицательными ЛУ, полностью подтвердили эти данные [3, 4]. Выполнение лимфодиссекции, основная цель которой не лечебная, а диагностическая, а именно уточнение стадии заболевания, при отсутствии метастазов, по сути, является удалением здоровой лимфоидной ткани. Однако верификация наличия и оценка количества метастазов в регионарных ЛУ является важным фактором прогноза заболевания [5, 6]. Кроме того, эта информация имеет большое значение во всех отечественных и международных клинических рекомендациях для определения тактики последующего адъювантного лечения [7–9].

В настоящее время благодаря обширным скрининговым программам РМЖ выявляется в большинстве случаев на ранних стадиях. Так, в нашей стране в 2022 г. у 73,7 % пациенток были установлены I и II стадия заболевания [10]. По данным U. Veronesi и соавт. (2003), только 32–35 % больных при наличии первичной опухоли размером ≤ 2 см имеют поражение регионарных ЛУ [4]. С другой стороны, значение статуса ЛУ как маркера для определения тактики адъювантного лечения постепенно уменьшается параллельно с совершенствованием наших знаний о молекулярно-биологических характеристиках опухоли [11]. Таким образом, существует большая когорта больных, которые не нуждаются в выполнении регионарной лимфодиссекции. Мы можем избежать тех негативных последствий для пациентки, которые связаны с данной процедурой: серомы, брахиоплексопатии, дисфункции сустава, отека верхней конечности, послеоперационного дефекта. Все эти негативные последствия значительно ухудшают качество жизни больных [12–14].

В то же время выполнение лимфодиссекции рекомендуется при поражении ЛУ (особенно обширном), местнораспространенном и воспалительном РМЖ [14, 15]. Послеоперационное лечение зависит прежде всего от молекулярно-биологического подтипа РМЖ, однако статус ЛУ все еще имеет большое значение для выбора лечения и его интенсивности. Поэтому точное стадирование очень важно для принятия решения о послеоперационном лечении [12]. Кроме того, для назначения ряда препаратов (абемациклиб, олапариб), зарегистрированных в последнее время для адъювантного лечения РМЖ, в некоторых клинических ситуациях требуется информация о числе пораженных ЛУ [16, 17].

Таким образом, процедура биопсии СЛУ, которая используется при раннем РМЖ уже около 30 лет, является идеальным лечебным подходом, позволяющим, с одной стороны, избежать неприятных последствий лимфодиссекции, а с другой — выделить ту группу пациенток, которая нуждается в более углубленном обследовании и расширении объема лечения.

Стандартная методика биопсии СЛУ, принятая во многих западных странах, включает комбинацию радиосцинтиграфии с препаратом на основе ^{99m}Tc и использование синего лимфотропного красителя. Данная комбинация позволяет достичь высокого уровня детекции ЛУ — более 95 % и допустимой частоты ложноотрицательных результатов — 5–10 % [18].

Однако возможность использования этой комбинации существует не везде. Радиофармпрепараты на основе ^{99m}Tc обеспечивают уровень детекции, сопоставимый с применением 2 методов, — 94,2–96,9 %, что позволяет применять этот метод самостоятельно [4, 19, 20]. В то же время даже в экономически развитых странах не во всех клиниках есть радиоизотопные отделения, методика имеет высокую стоимость, нет возможности оценивать движение препарата в реальном времени и, кроме того, существует возможность радиоактивного воздействия на больного и хирурга. Последний тезис особенно актуален для высокопоточных центров. Помимо того, введение радиофармпрепарата рассматривается рядом исследователей в качестве негативного фактора, требующего от пациента дополнительного посещения клиники [11, 21–23].

Синий краситель, используемый некоторыми авторами в качестве единственного метода детекции, имеет много недостатков. Обеспечиваемый им уровень идентификации ЛУ низкий и составляет 74–94 % при высокой частоте ложноотрицательных результатов, требуется длительный период обучения хирурга, краситель не виден через кожу, кроме того, он может вызывать выраженные аллергические реакции вплоть до анафилактических, а в ряде случаев и некроз кожи [24, 25].

Таким образом, для рутинного внедрения в широкую клиническую практику технологии биопсии СЛУ при раннем РМЖ необходимы надежный препарат и простой, удобный прибор для детекции, имеющие приемлемую стоимость и не требующие длительного обучения хирурга.

Индоцианин зеленый (indocyanine green, ICG) представляет собой флуоресцентный краситель, спектр поглощения и излучения которого находится в инфракрасной области. Краситель быстро связывается с белками плазмы и потому нашел применение для изучения перфузии тканей. Под действием инфракрасного излучения ICG начинает флуоресцировать. Пик поглощаемого инфракрасного излучения имеет длину волны около 780 нм, испускаемое излучение (в инфракрасном спектре) — около 830 нм. Флуоресценция проникает через ткани толщиной не более 10 мм. Визуализация регионарных ЛУ, накопивших ICG, становится возможной при использовании специального оборудования для детекции флуоресценции [26, 27].

В 1999 г. K. Motomura и соавт. впервые представили результаты исследования ICG для биопсии СЛУ

у 172 пациенток. Препарат вводили в дозе 25 мг перитуморально, и под контролем зрения определяли зеленое окрашивание ЛУ через 10 мин. Уровень детекции составил 127 (73,8 %), среднее число удаленных ЛУ — 1,7, частота ложноотрицательных результатов — 11,1 % [28].

В 2005 г. Т. Kitai и соавт. опубликовали результаты применения камеры с диодным источником света и ICG у 18 больных ранним РМЖ. 25 мг/5 мл препарата вводили периареоларно. Через несколько секунд массажа были видны лимфатические пути. Разрез делали у окончания пути. Уровень идентификации СЛУ составил 94 %, среднее число удаленных узлов — 2,8 [24].

В последующем препарат активно изучался сначала в Японии, а затем и в других странах, как самостоятельно, так и в комбинации с ^{99m}Tc или синим красителем. Абсолютное большинство авторов показало при этом высокий уровень детекции СЛУ (94–100 %), удобство использования метода и отсутствие негативных реакций [23, 25, 29–34].

Цель исследования — изучение применения ICG отечественного производства (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) и системы детекции IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) (рис. 1) для биопсии СЛУ у больных ранним РМЖ.

Материалы и методы

С февраля по сентябрь 2023 г. биопсия СЛУ с использованием ICG (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) была выполнена 53 пациенткам с ранним РМЖ без клинически определяемого поражения регионарных ЛУ на базе ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер». Протокол клинического исследования был утвержден 06.05.2022 на заседании этического комитета и научно-планового совета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Па-

циентки подписывали утвержденное информированное согласие на участие в исследовании.

Во всех случаях больные по данным клинического обследования имели операбельную стадию РМЖ (сT1–3N0M0). Отрицательный статус регионарных ЛУ должен был быть подтвержден, помимо клинического осмотра, с помощью ультразвукового исследования. Основные критерии исключения из исследования: двусторонний и мультицентричный рак по данным инструментального обследования, наличие реакций гиперчувствительности к исследуемым препаратам, препаратам с аналогичной структурой или препаратам стандартной терапии настоящего протокола.

5 мг ICG, растворенного в 4 мл воды для инъекций, вводили после обработки операционного поля внутрикожно и подкожно в 2 точки в верхненаружном квадранте молочной железы по краю ареолы у 40 (75,5 %) пациенток или паратуморально — у 13 (24,5 %). Введение ICG болезненно, поэтому целесообразно выполнять его инъекцию параллельно с началом наркоза. Массаж стерильной салфеткой областей введения контрастного препарата проводили в течение 5–10 мин, с последующей визуализацией светящейся дорожки (зарегистрирована не во всех случаях) (рис. 2). Разрез в подмышечной впадине длиной около 4 см осуществляли не ранее 10–15 мин после введения ICG (при визуализации дорожки на 1 см дистальнее окончания флуоресцирующей дорожки для предотвращения пересечения лимфатического протока и истечения препарата в рану). В случае ожирения, большого размера молочных желез время визуализации контрастного препарата в ЛУ может быть более 15 мин. После пересечения подмышечной фасции выключали или отводили операционную лампу и осуществляли поиск светящихся ЛУ (рис. 3). Для визуализации ЛУ мы использовали светодиодный флуороскопический онкодетектор IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) и обычный монитор эндоскопической стойки STORZ (экран с разъемом VGA).

После визуализации все светящиеся ЛУ удаляли для последующего планового морфологического исследования (рис. 4), далее всем пациенткам выполнялась стандартная лимфодиссекция I и II порядков.

Средний возраст пациенток составил 64,5 (37–85) года. Индекс массы тела в исследуемой группе распределился следующим образом: менее 30 кг/м² — 28 (52,8 %) случаев, от 30 до 40 кг/м² — 22 (41,5 %) случая, 40 кг/м² и выше — 3 (5,7 %) случая.

Абсолютное большинство ($n = 49$ (92,5 %)) составили пациентки с люминальным РМЖ (рис. 5). Во всех случаях в данной группе больных на первом этапе лечения была выполнена операция. Четверо (7,5 %) больных HER2-положительным и трижды негативным РМЖ получили на первом этапе неoadъювантную химиотерапию согласно принятым клиническим



Рис. 1. Система IC-GOR — отечественный флуороскопический онкодетектор (ООО «МедКомплект», Россия)

Fig. 1. IC-GOR System — national fluoroscopic cancer detector (LLC “MedKomplekt”, Russia)

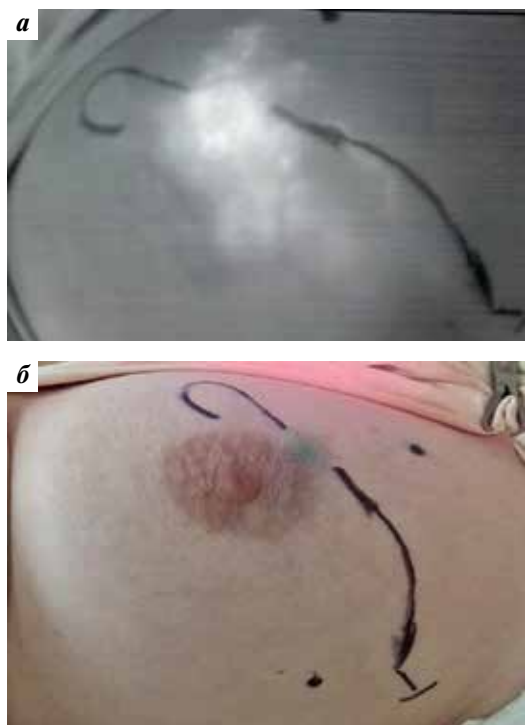


Рис. 2. Направление «дорожки» индоцианина при инфракрасной визуализации (а) и ее проекция в реальном времени (б)

Fig. 2. Indocyanin line by infrared visualization (a) and its projection in the real time (b)



Рис. 3. Контрастирование лимфатического узла в операционной ране
Fig. 3. Contrasting of the lymphatic node in the surgical wound

рекомендациям [8]. Операция была выполнена в объеме модифицированной радикальной мастэктомии по Маддену у 40 (75,5 %) пациенток, радикальная резекция молочной железы проведена в 13 (24,5 %) случаях.

Результаты

Сигнальный лимфатический узел/узлы удалось визуализировать у 51 (96,2 %) пациентки из 53. После окончательного морфологического исследования у преобладающего числа пациенток в группе отмечены

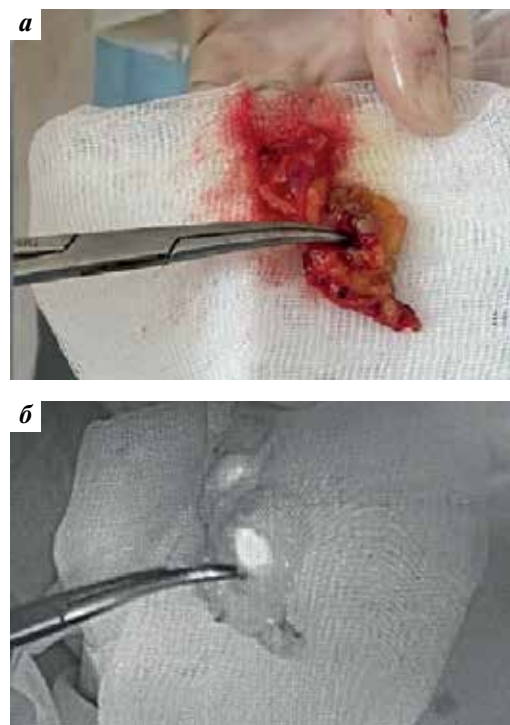


Рис. 4. Удаленные сигнальные лимфатические узлы макроскопически (а) и при инфракрасной визуализации (б)

Fig. 4. Removed sentinel lymph nodes – macroscopic view (a) and infrared visualization (b)

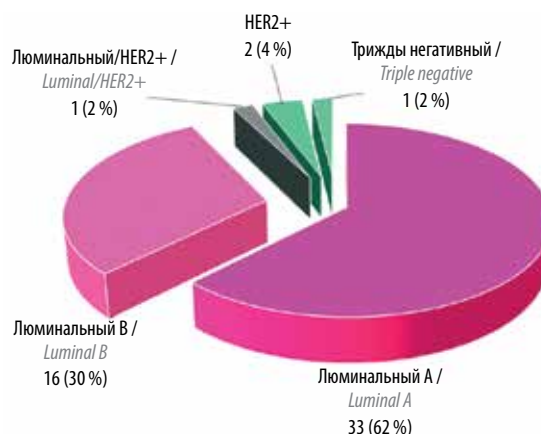


Рис. 5. Распределение пациенток по суррогатным молекулярно-биологическим подтипам рака молочной железы

Fig. 5. Distribution of patients by surrogate molecular biological subtypes of breast cancer

IA и IIA стадии заболевания – 15 (28,3 %) и 28 (52,8 %) соответственно (рис. 6). Из них степень распространенности процесса T1N0M0 установлена в 15 (28,3 %) случаях, T2N0M0 – в 22 (41,5 %). Чувствительность метода составила 92,7 %, специфичность – 95 %, точность – 93,7 %.

Метастазы в СЛУ обнаружены у 9 (17,0 %) пациенток. Из них в 3 (5,7 %) случаях метастазы в ЛУ были

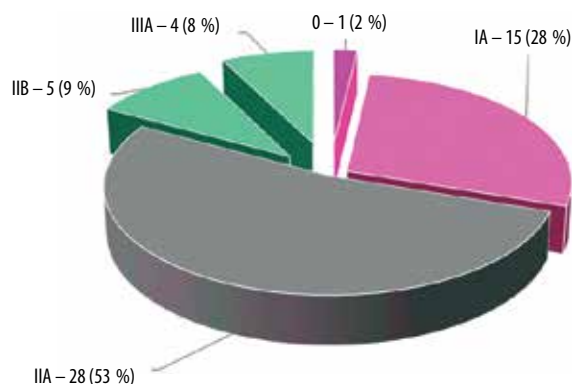


Рис. 6. Распределение пациенток по стадиям заболевания
Fig. 6. Distribution of patients by disease stages

выявлены и при последующей лимфодиссекции. Следует отметить, что у 2 пациенток там, где не удалось контрастировать ЛУ, их метастатического поражения при лимфодиссекции выявлено не было.

В 4 (7,6 %) случаях метастазы были выявлены при лимфодиссекции, но не были обнаружены в удаленных СЛУ. Таким образом, в исследуемой группе у 13 (24,5 %) пациенток было метастатическое поражение ЛУ при их отрицательном клиническом статусе и отрицательной ультразвуковой оценке.

Общее число удаленных СЛУ в изучаемой группе составило 169 (от 1 до 6), среднее число удаленных ЛУ – 3,3.

При анализе побочных эффектов аллергических и общих реакций на индоцианин отмечено не было. В 1 (1,9 %) случае зарегистрировано зеленое окрашивание кожи в месте введения препарата параареоларно при выполнении радикальной резекции молочной железы. Окрашивание исчезло в течение 2 нед без каких-либо косметических последствий.

Обсуждение

При анализе изучаемой группы число пациенток, не имеющих метастазов в ЛУ, составило 40 (75,5 %). Таким образом, в большей части наблюдений мы могли бы избежать стандартной лимфодиссекции и негативных результатов, связанных с ее выполнением. Уже в 2005 г., по данным А. Luini и соавт., только 30 % больных ранним РМЖ, которые обращались в клинику, имели положительные ЛУ, и их число в перспективе должно уменьшиться в связи с развитием скрининговых программ [6]. Деэскалация объема операции на лимфатических путях без потери прогностической информации имеет громадное значение для качества жизни пациенток [35].

Стандартной методикой, которая позволяет избежать лимфодиссекции у пациенток, не имеющих метастазов в регионарные ЛУ, является биопсия СЛУ. Эффективность и безопасность этой методики была

доказана в ряде рандомизированных исследований. Методика, принятая во многих странах за стандартную, включает двойное контрастирование: радиосцинтиграфию с препаратом на основе ^{99m}Tc и использование синего лимфотропного красителя [14]. В то же время при отработанной методике использование только препаратов на основе радиоизотопа ^{99m}Tc позволяет получить допустимый уровень детекции ЛУ [13, 19, 20].

Применение радиосцинтиграфии требует наличия в клинике сертифицированного отделения, что влечет серьезные одномоментные и текущие затраты и обуславливает необходимость соблюдения специальных мер предосторожности при работе с источником излучения. Не все клиники имеют такие возможности даже в развитых странах [36]. Поэтому в течение многих лет идет поиск других методик, позволяющих надежно идентифицировать состояние СЛУ. Одной из таких методик является флуоресцентная лимфография (метод ICG), эффективность которой была показана во многих исследованиях. В нашей стране пионерами этого метода являются С.М. Портной и соавт. (2019), показавшие его высокую эффективность при использовании прибора Photodynamic Eye C9830 (Hamamatsu Photonics, Япония) [27]. Исследователи из Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена во главе с А.Д. Зикиряходжаевым использовали в своей работе ICG (Verdyne) (Diagnostic Green GmbH, Германия) и аппараты SPY 2000 (Novadaq Technologies Inc., Канада) и Stryker (Stryker Corporation, США) [26, 37].

В нашем исследовании мы применяли для детекции СЛУ разработки российского производства: ICG (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ») и светодиодный флуороскопический детектор IC-GOR (ООО «МедКомплект»). Уровень детекции СЛУ 96,2 % был в пределах принятых значений (>95 %) и соответствовал результатам, представленным другими авторами (табл. 1, 2).

Уровень детекции СЛУ при использовании флуоресцентного метода во многих исследованиях был значительно выше, чем при использовании синего красителя [32, 33, 38, 40, 41]. Однако в связи с тем, что вторая группа препаратов не используется в нашей стране, больший интерес представляет сравнение эффективности методики ICG-детекции со стандартно используемой процедурой радиосцинтиграфии с препаратами ^{99m}Tc .

В абсолютном большинстве исследований использовалась методика двойного контрастирования (^{99m}Tc и ICG) у каждой пациентки. Сравнение проводилось по уровню детекции для каждого препарата и числу удаленных ЛУ [11, 25, 30, 39, 42, 43].

Уже в 2013 г. исследование В. Ballardini и соавт. показало высокую конкордантность радиоизотопного и флуоресцентного методов – 93,5 %, при этом уровень детекции для ICG составил 99,6 % [30]. Эти данные были

Таблица 1. Среднее число удаленных сигнальных лимфатических узлов и частота детекции, по данным литературы

Table 1. Average number of deleted sentinel lymph nodes and frequency of detection according to the literature

Исследование Study	Препарат Preparation	Число пациентов Number of patients	Среднее число сигнальных лимфатических узлов Sentinel lymph nodes average number	Уровень идентификации лимфатических узлов, % Lymph nodes identification level, %
А.Д. Зикиряходжаев и др. (2023) [26] A.D. Zikiryakhodzaev et al. (2023) [26]	ICG	153	2,5	98,0
С.М. Портной и др. (2019) [27] S.M. Portnoy et al. (2019) [27]	ICG	99	1,9	98,0
T. Kitai et al. (2005) [24]	ICG	18	2,8	94,0
K. Aoyama et al. (2011) [29]	ICG	312	3,41	100
C. Chi et al. (2013) [31]	ICG	22	2,7	100
F. Pellini et al. (2022) [23]	ICG	184	3,4	98,3
W. Guo et al. (2014) [38]	ICG	36	3,6	97,2
	BD	32	2,1	81,3
J. Liu et al. (2017) [33]	ICG	60	2,95	100
	BD	60	1,77	88,3
J. Guo et al. (2017) [32]	ICG	184	3,0	97,0
	BD	184	2,0	89,0
Z. Wang et al. (2020) [40]	ICG	70	3,5	100
	BD	70	2,4	93,0
C. Zhang et al. (2021) [41]	ICG	197	3,0	95,4
	BD	197	2,1	89,3
B. Ballardini et al. (2013) [30]	ICG	134	—	99,6
	RI	134	—	94,0
F. Verbeek et al. (2014) [25]	ICG	95	1,9	99,0
	RI + ICG	95	1,9	99,0
D. Samorani et al. (2016) [42]	ICG	821	2,3	97,2
	RI	821	1,7	97,0
T. Sugie et al. (2016) [39]	ICG	821	2,3	97,2
	RI	821	1,7	97,0
T. Papathemelidis et al. (2018) [11]	ICG	99	2,2	98,0
	RI	99	1,7	98,0
C. Ngo et al. (2020) [43]	ICG	77	2,3	96,0
	RI	77	2,3	93,0

Примечание. ICG — индоцианин зеленый; BD — синий краситель; RI — радиоизотоп.

Note. ICG — indocyanine green; BD — blue dye; RI — radioisotope.

подтверждены в более поздних исследованиях [11, 43]. Кроме того, в работе F. Verbeek и соавт. (2014) был показан одинаковый уровень детекции СЛУ для ICG и комбинации ICG с ^{99m}Tc — 99 % [25].

Важным показателем является частота ложноотрицательных результатов. При использовании методики биопсии СЛУ допустимой считается частота <10 %. Большинство исследований с использованием ICG комбинировали эту методику со стандартно принятыми и сравнивали эффективность флуоресцентного исследования с таковой стандартных методов. При отсутствии метастазов в СЛУ лимфодиссекция не выполнялась. Поэтому интересны результаты исследований, авторы которых выполняли стандартную лимфодиссекцию после биопсии СЛУ (см. табл. 2). Частота ложноотрицательных результатов при этом варьировала от 0 до 12 %. В нашем исследовании частота ложноотрицательных результатов составила 7,6 %, что ниже допустимого показателя 10 % и является приемлемым результатом.

Согласно данным современных исследований, наличие метастазов в 1–2 СЛУ не всегда требует выполнения стандартной лимфодиссекции. Назначение послеоперационной лучевой терапии позволяет добиться результатов лечения, не отличающихся от полученных при расширении объема операции на лимфатических путях, а ложноотрицательные ЛУ не оказывают значимого влияния на прогноз заболевания [45, 46].

В то же время в проспективном исследовании NSABP-B32 частота ложноотрицательных результатов зависела от числа удаленных ЛУ [47]. В исследовании H. Li и соавт. (2019) число удаленных СЛУ в многофакторном анализе является независимым фактором, предсказывающим частоту ложноотрицательных результатов. Так, при удалении 1, 2, 3 и 4 ЛУ она составила 23,53; 15,79; 3,85 и 1,79 % соответственно (при использовании синего красителя) [48].

В настоящее время вопрос об оптимальном числе ЛУ, удаляемых при биопсии СЛУ, остается спорным, но, по мнению некоторых авторов, удаление 3 ЛУ позволит редуцировать частоту ложноотрицательных результатов до уровня <10 %, в то время как только 1 удаленный сигнальный узел неадекватно отражает статус ЛУ [22, 32, 49, 50]. Биопсия СЛУ изначально была использована как методика, позволяющая дифференцировать пациенток по параметру отсутствия/наличия поражения регионарных ЛУ для решения вопроса о необходимости лимфодиссекции. Однако если мы хотим избежать лимфодиссекции и использовать на практике результаты исследований ACOSOG Z0011 и AMAROS [45, 46] при наличии метастазов в 1–2 СЛУ, то, возможно, лучше удалить несколько узлов, а не 1 или 2 [11, 22]. В опубликованном консенсусе конференции по лечению раннего РМЖ в Сент-Галлен (2023) указывается на то, что показания к системной терапии, основанные на количестве вовлеченных ЛУ, должны обсуждаться мультидисциплинарной командой и индивидуализироваться для пациентов [51].

Число удаляемых ЛУ при использовании ICG больше, чем при других методах детекции. В нашем исследовании среднее число удаленных ЛУ составило 3,3. Это соответствует показателям, полученным другими авторами. Так, по данным T. Ноё и соавт. (2010), среднее число СЛУ, обнаруженных флуоресцентным методом, синим красителем и радиоизотопом, составило 3,8; 1,9 и 2,0 соответственно [52]. Видимо, флуоресцентная методика позволяет идентифицировать не только СЛУ, но и, возможно, пара-СЛУ. Это может, с одной стороны, указывать на, возможно, большую надежность ICG (особенно для выявления статуса N2–3 и, соответственно, планирования более интенсивного адъювантного лечения), но с другой — приводить к избыточному объему операции из-за ICG —

Таблица 2. Частота ложноотрицательных результатов при биопсии сигнального лимфатического узла, по данным литературы
Table 2. Frequency of false-negative results in biopsy of sentinel lymph nodes according to the literature

Исследование Study	Препарат Preparation	Число пациентов Number of patients	Частота нахождения сигнального лимфатического узла, %; число сигнальных лимфатических узлов Sentinel lymph node identification frequency, %; sentinel lymph nodes number	Частота ложно- отрицательных результатов, % Frequency of false- negative results, %
С.М. Портной и др. (2019) [27] S.M. Portnoy et al. (2019) [27]	ICG	99	98,0; 1,9	3,6
T. Kitai et al. (2005) [24]	ICG	18	94,0; 2,8	0
C. Chi et al. (2013) [31]	ICG	22	100; 2,7	4,5
W. Guo et al. (2014) [44]	ICG	86	93,0; 2,4	12,0

детекции. Хотя в литературе нет четких указаний на то, что удаление 3–4 ЛУ значительно увеличивает число послеоперационных осложнений по сравнению с меньшим объемом биопсии [11, 22, 34, 50].

В отсутствие результатов масштабных рандомизированных исследований с использованием метода ICG важными представляются результаты мета-анализов, опубликованных в последние годы. Так, X. Zhang и соавт. (2016) проанализировали исследования, где после биопсии СЛУ выполнялась полная аксиллярная диссекция, независимо от результата биопсии. В анализ было включено 6 исследований и 254 клинических случая. Уровень детекции при использовании ICG был 98 % [53]. N. Россо и соавт. (2023) также показали, что ICG имеет статистически достоверные преимущества перед другими методами в плане идентификации ЛУ [54]. M.S. Kedrzycki и соавт. (2021) на основании 10 исследований (944 пациента) не обнаружили разницы в уровне идентификации ЛУ при сравнении ICG и ^{99m}Tc . Количество удаленных СЛУ было на 0,218 больше при использовании ICG, чем при стандартной технике. Однако авторы задаются вопросом, может ли такое незначительное увеличение в числе ЛУ иметь значимое влияние в плане негативных последствий, поскольку в настоящее время нет рандомизированных исследований, сравнивающих число удаленных СЛУ и частоту послеоперационных осложнений [55].

В нашем исследовании мы не выявили системных или аллергических реакций при использовании флуоресцентного метода. Единственным побочным эффектом была обратимая пигментация кожи, зарегистрированная в 1 (1,9 %) случае. Это соответствует данным, полученным другими авторами, также отметившими обратимую пигментацию кожи и отсутствие других значимых негативных явлений при применении ICG [26, 29, 31, 38, 42].

В своем исследовании мы использовали для детекции СЛУ дозу 5 мг индоцианина, разведенную в 4 мл воды для инъекций. При этом визуализация лимфатических путей (светящаяся дорожка) была достигнута не во всех случаях. Доза 5 мг используется многими авторами и рассматривается оптимальной в плане осмотического и гидростатического давления [34]. В исследовании D. Murgav и соавт. (2009) визуализация лимфатических путей зависела от дозы препарата. При дозе 15 мг лимфатические пути визуализировались в 62,5 % случаев, а при введении 5 мг препарата визуализация (светящиеся дорожки) была слабой. При этом уровень детекции СЛУ не изменялся при увеличении дозы ICG [56]. Кроме того, многие авторы отмечают, что гораздо меньшая доза препарата (0,625 мг) является достаточной для визуализации ЛУ [25, 29]. Более высокие дозы могут приводить к ухудшению визуализации из-за «гашения» флуорофора. Иными словами, при излишне высокой концентрации фотоны, излучаемые

ICG, реабсорбируются и не улавливаются аппаратурой. Кроме того, такие концентрации препарата могут усилить его отток в ЛУ II уровня, что приведет к увеличению числа удаляемых СЛУ. Молекулы ICG, имеющие небольшой диаметр (≤ 1 нм), распространяются значительно быстрее и проходят через значительно меньшие лимфатические сосуды, чем радиоизотоп. При этом изотоп лучше задерживается в ЛУ [25].

К. Аоуама и соавт. (2011) большее значение придают не концентрации препарата, а интерстициальному давлению в лимфатических сосудах, которое влияет на попадание препарата в лимфатические пути. Авторы использовали концентрацию 0,125 мг/мл – 5 мл. По их мнению, использование неадекватного объема, времени после инъекции и неадекватного массажа может ослабить возможность красителя достичь ЛУ [29].

Есть данные о том, что высокий индекс массы тела и более пожилой возраст могут ухудшать визуализацию СЛУ за счет более низкого интерстициального давления в лимфатических путях и толстого слоя жировой клетчатки [29, 57]. Но ряд авторов, которые исследовали влияние этих параметров, не смогли показать их значения для уровня детекции ЛУ [32, 33, 58].

Одним из важных факторов использования ICG-детекции является стоимость метода, на что указывают многие авторы [23, 57, 59]. Так, Е.М. Grischke и соавт. (2015) в своей работе приводят среднюю стоимость процедуры биопсии СЛУ с использованием ^{99m}Tc , которая составляет 300–350 €, в то время как стоимость методики с использованием ICG значительно ниже – около 100 € [57]. Согласно результатам, полученным Е.П. Куликовым и соавт. (2023), при применении метода флуоресцентной детекции с использованием ICG и аппарата для детекции российского производства затраты на единицу эффективности на 38–45 % ниже, чем при использовании радиоизотопного метода на основе ^{99m}Tc . Новые методы диагностики актуальны на современном этапе [59, 60].

Таким образом, метод флуоресцентной детекции имеет ряд преимуществ перед стандартными методами: 1) движение препарата можно отслеживать в реальном времени при высоком разрешении; 2) низкая стоимость и доступность; 3) практически нет побочных эффектов; 4) не требуется наличие радиоизотопного отделения; 5) не требуется длительное обучение хирурга [11, 33]. В литературе есть данные от том, что для обучения хирурга-маммолога стандартно применяемым методам детекции СЛУ требуется не менее 20 операций, в то время как в исследовании J. Liu и соавт. (2017) было показано, что при использовании флуоресцентной методики хирург может выполнять эту операцию успешно уже после 10 процедур [21, 33, 61].

В то же время среди недостатков метода ICG-детекции отмечают невозможность визуализировать ЛУ через кожу (необходим разрез), сложность одновременного

осуществления диссекции и навигации, необходимость выключения операционной лампы и возможность истечения ICG в рану при повреждении протока [24, 29, 33]. Кроме того, методика контрастирования нуждается в стандартизации: по данным разных авторов, различаются количество точек введения (от 1 до 4), доза вводимого препарата (от 0,625 до 25 мг), время детекции (от 2–3 до 20 мин), используемые источники света [11, 13, 23–26, 29, 36].

Однако, несмотря на недостатки, методика флуоресцентной детекции ЛУ является простой и удобной в клинической работе, не требует больших финансовых затрат, а ее результаты не отличаются от таковых стандартных методов биопсии СЛУ. Кроме того, использование надежных отечественных разработок позволяет еще более снизить стоимость методики и повышает ее доступность.

Выводы

Применяемая нами методика контрастирования (раствор ICG, содержащий 5 мг действующего вещества, введение препарата внутривенно/подкожно после общей анестезии, экспозиция для накопления не менее 10 мин) может считаться адекватной. Частота детекции СЛУ при данном методе составляет 96,2 % при допустимой частоте ложноотрицательных результатов – 7,54 % и клинически незначимых побочных эффектах. ICG (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия) и светодиодный флуороскопический онкодетектор IC-GOR (ООО «МедКомплект», Россия) можно рекомендовать для рутинного выполнения биопсии СЛУ. Эта комбинация препарата и оборудования российского производства позволяет добиться результатов, сопоставимых с данными мировой литературы, при значительно меньших финансовых затратах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567–75. DOI: 10.1056/NEJMoa020128
2. Veronesi U., Orecchia R., Zurrada S. et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: A randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16(3):383–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi089
3. Krag D.N., Anderson S.L., Julian T.B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):927–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2
4. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546–53. DOI: 10.1056/NEJMoa012782
5. Beenken S.W., Urist M.M., Zhang Y. et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg* 2003;237(5):732–9. DOI: 10.1097/01.SLA.0000065289.06765.71
6. Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(2):259–62. DOI: 10.1093/annonc/mdi060
7. «Золотой стандарт» профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. Российское общество онкомаммологов, 2024. Доступно по: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit>. Gold Standard for Prevention, Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Patients with Breast Cancer. Russian Breast Cancer Society, 2024. Available at: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit>. (In Russ.).
8. Рак молочной железы. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4?ysclid=ipeg3r4c66236986110. Breast cancer. Clinical recommendations of Ministry of Health of Russia. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4?ysclid=ipeg3r4c66236986110. (In Russ.).
9. Breast Cancer, 2023, v. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
10. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13 Shakhzadova A.O., Starinskiy V.V., Lisichnikova I.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncological Journal* 2023;22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-136
11. Papathelemis T., Jablonski E., Scharl A. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the Karl Storz VITOMD fluorescence camera. *Biomed Res Int* 2018;2018:6251468. DOI: 10.1155/2018/6251468
12. Jimbo K., Nakadaira U., Watae C. et al. Clinical significance of discordances in sentinel lymph node reactivity between radioisotope and indocyanine green fluorescence in patients with cN0 breast cancer. *Asian J Surg* 2023;46(1):277–82. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.03.075
13. Kang J., Lee J.H., Lee J. et al. Comparative study between radioisotope uptake and fluorescence intensity of indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Breast Cancer* 2022;25(3):244–52. DOI: 10.4048/jbc.2022.25.e27
14. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. A metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4–16. DOI: 10.1002/cncr.21568
15. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D. et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(5):561–4. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0947
16. Geyer C.E., Garber J.E., Gelber R.D. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline

- patho-genic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022;33(12):1250–68. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.09.159
17. Harbeck N., Rastogi P., Martin M. et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021;32(12):1571–81. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.015
 18. Performance and Practice Guidelines for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. The American Society of Breast Surgeons Official Statement. 2018. Available at: <http://www.breastsurgeons.org/officialstmts/sentinel.shtml>.
 19. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;6(2):12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20
Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. et al. Twenty years of experience studying sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020;6(2):12–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20
 20. Brackstone M., Baldassarre F.G., Perera F.E. Management of the axilla in early-stage breast cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(27):3056–82. DOI: 10.1200/JCO.21.00934
 21. Ikeda T., Jinno H., Fujii H., Kitajima M. Recent development of sentinel lymph node biopsy for breast cancer in Japan. *Asian J Surg* 2004;27(4):275–8. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60050-6
 22. Jin Y., Yuan L., Zhang Y. et al. A prospective self-controlled study of indocyanine green, radioisotope, and methylene blue for combined imaging of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Front Oncol* 2022;12:803804. DOI: 10.3389/fonc.2022.803804
 23. Pellini F., Bertoldi L., Deguidi G. et al. The use of indocyanine green as the only tracer for the identification of the sentinel lymph node in breast cancer: Safety and feasibility. *Gland Surg* 2022;11(7):1139–47. DOI: 10.21037/gs-21-609
 24. Kitai T., Inomoto T., Miwa M., Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005;12(3):211–5. DOI: 10.2325/jbcs.12.211
 25. Verbeek F., Troyan S.L., Mieoget S.D. et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: A multicenter experience. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(2):333–42. DOI: 10.1007/s10549-013-2802-9
 26. Зикиряходжаев А.Д., Старкова М.В., Тимошкин В.О. Индоцианин зеленый в диагностике и реконструктивной хирургии при раке молочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2023;9(2):20–4. DOI: 10.17116/hirurgia202309220
Zikiryakhodzhayev A.D., Starkova M.V., Timoshkin V.O. Indocyanine green in diagnostic and reconstructive surgery in breast cancer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov* 2023;9(2):20–4. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202309220
 27. Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы cT1–4N0M0: высокие диагностические возможности. *Вопросы онкологии* 2019;65(2):243–9.
Portnoy S.M., Kuznetsov A.V., Shakirova N.M. et al. Sentinel lymph node biopsy using fluorescent lymphography in patients with T1–4N0M0 breast cancer: High diagnostic capabilities. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;65(2):243–9. (In Russ.).
 28. Motomura K., Inaj P., Komoike Y. et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patient. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29(12):604–7. DOI: 10.1093/jjco/29.12.604
 29. Aoyama K., Kamio T., Ohchi T. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World J Surg Oncol* 2011;9:157. DOI: 10.1186/1477-7819-9-157
 30. Ballardini B., Santoro L., Sangalli C. et al. The indocyanine green method is equivalent to the ^{99m}Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1332–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.004
 31. Chi C., Ye J., Ding H. et al. Use of indocyanine green for detecting the sentinel lymph node in breast cancer patients: From preclinical evaluation to clinical validation. *PLoS One* 2013;8(12):e83927. DOI: 10.1371/journal.pone.0083927
 32. Guo J., Yang H., Wang S. et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: A prospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):196. DOI: 10.1186/s12957-017-1264-7
 33. Liu J., Huang L., Wang N. et al. Indocyanine green detects sentinel lymph nodes in early breast cancer. *J Int Med Res* 2017;45(2):514–24. DOI: 10.1177/0300060516687149
 34. Sugie T., Kassim A.K., Takeuchi M. et al. A novel method for sentinel lymph node biopsy by indocyanine green fluorescence technique in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2010;2(2):713–20. DOI: 10.3390/cancers2020713
 35. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. Randomized Multi-center Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):599–609. DOI: 10.1093/jnci/djj158
 36. Agrawal S.K., Hashlamoun I., Karki B. et al. Diagnostic performance of indocyanine green plus methylene blue versus radioisotope plus methylene blue dye method for sentinel lymph node biopsy in node-negative early breast cancer. *JCO Glob Oncol* 2020;6:1225–31. DOI: 10.1200/GO.20.00165
 37. Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Багдасарова Д.В. и др. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый. *Biomedical Photonics* 2019;8(4):4–10. DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10
Zikiryakhodzhayev A.D., Saribekyan E.K., Bagdasarova D.V. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using indocyanine green fluorescent imaging. *Biomedical Photonics* 2019;8(4):4–10. (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10
 38. Guo W., Zhang L., Ji J. et al. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near-infrared guided indocyanine green in comparison with blue dye. *Tumour Biol* 2014;35(4):3073–8. DOI: 10.1007/s13277-013-1399-2
 39. Sugie T., Kinoshita T., Masuda N. et al. Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):44–50. DOI: 10.1245/s10434-015-4809-4
 40. Wang Z., Cui Y., Zheng M. et al. Comparison of indocyanine green fluorescence and methylene blue dye in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Gland Surg* 2020;9(5):495–501. DOI: 10.21037/gs-20-671
 41. Zhang C., Li Y., Wang X. et al. Clinical study of combined application of indocyanine green and methylene blue for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(15):e25365. DOI: 10.1097/MD.00000000000025365
 42. Samorani D., Fogacci T., Panzini I. et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(1):64–70. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.047
 43. Ngô C., Sharifzadehgan S., Lecurieux-Lafayette C. et al. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: Prospective evaluation of detection rate and toxicity – The FLUOBREAST trial. *Breast* 2020;26(12):2357–63. DOI: 10.1111/tbj.14100
 44. Guo W., Zhang L., Ji J. et al. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol* 2014;12:290. DOI: 10.1186/1477-7819-12-290

45. Donker M., Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7
46. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(10):918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
47. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70278-4
48. Li H., Jun Z., Zhi-Cheng G. et al. Factors that affect the false negative rate of sentinel lymph node mapping with methylene blue dye alone in breast cancer. *J Int Med Res* 2019;47(10):4841–53. DOI: 10.1177/0300060519827413
49. Dumitru D., Khan A., Catanuto G. et al. Axillary surgery in breast cancer: The beginning of the end. *Minerva Chir* 2018;73(3):314–21. DOI: 10.23736/S0026-4733.18.07728-3
50. Yang R., Dong C., Jiang T. et al. Indocyanine green and methylene blue dye guided sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: A single-center retrospective survival study in 1574 patients. *Clin Breast Cancer* 2023;23(4):408–14. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.02.002
51. Curigliano G., Burstein H.J., Gnant M. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017
52. Hojo T., Nagao T., Kikuyama M. et al. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast* 2010;19(3):210–3. DOI: 10.1016/j.breast.2010.01.014
53. Zhang X., Li Y., Zhou Y. et al. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(6):e0155597. DOI: 10.1371/journal.pone.0155597
54. Rocco N., Velotti N., Pontillo M. et al. New techniques *versus* standard mapping for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg* 2023;75(6):1699–710. DOI: 10.1007/s13304-023-01560-1
55. Kedrzycki M.S., Leiloglou M., Ashrafian H. et al. Meta-analysis comparing fluorescence imaging with radioisotope and blue dye-guided sentinel node identification for breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2021;28(7):3738–48. DOI: 10.1245/s10434-020-09288-7
56. Murava D., Hirche C., Dresel S., Hunerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009;96(11):1289–94. DOI: 10.1002/bjs.6721
57. Grischke E.M., Röhm C., Hahn M. et al. ICG fluorescence technique for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: Results of a prospective open-label clinical trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):935–40. DOI: 10.1055/s-0035-1557905
58. Ng S., Pitsinisa V., Elseedawya E.H. et al. Indocyanine green is a safe and effective alternative to radioisotope in breast cancer sentinel lymph node biopsy regardless of patient body mass index. *Eur Surg Res* 2023;64(2):230–6. DOI: 10.1159/000528155
59. Куликов Е.П., Шомова М.В., Титов Д.С. и др. Фармакоэкономическое исследование применения методов флуоресцентной лимфографии и радионуклидной диагностики для обнаружения сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2023;16(4):596–606. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.219
- Kulikov E.P., Shomova M.V., Titov D.S. et al. Pharmacoeconomic study of fluorescent lymphography and radionuclide diagnostics methods for sentinel lymph node detection in breast cancer. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics* 2023;16(4):596–606. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.219
60. Куликов Е.П., Демко А.Н., Волков А.А. и др. Диагностические возможности современной радиотермометрии в онкомаммологической практике. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова* 2021;29(4):531–8. DOI: 10.17816/PAVLOVJ70596
- Kulikov E.P., Demko A.N., Volkov A.A. et al. Diagnostic capabilities of modern radiothermometry in mammological oncology practice. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2021;29(4):531–8. (In Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ70596
61. Cox C.E., Salud C.J., Cantor A. et al. Learning curves for breast cancer sentinel node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193(6):593–600. DOI: 10.1016/S1072-7515(01)01086-9

Вклад авторов

М.В. Шомова, А.Н. Демко: концепция, дизайн и написание статьи, подбор и обработка материала;

Е.П. Куликов: редактирование статьи;

И.И. Виноградов: организация и морфологическое исследование операционного материала;

А.Д. Герасимова: подбор и обработка материала;

А.Н. Буданов: организация и проведение ультразвуковой оценки.

Authors' contributions

M.V. Shomova, A.N. Demko: concept and design of the study, writing the article, selection and processing of material;

E.P. Kulikov: editing the article;

I.I. Vinogradov: organization and conducting of morphological studies;

A.D. Gerasimova: selection and processing of material;

A.N. Budanov: organization and conducting of ultrasound studies.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Шомова / M.V. Shomova: <https://orcid.org/0000-0002-6235-0925>

Е.П. Куликов / E.P. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0003-4926-6646>

А.Н. Демко / A.N. Demko: <https://orcid.org/0000-0002-7941-5158>

И.И. Виноградов / I.I. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-4341-6992>

А.Д. Герасимова / A.D. Gerasimova: <https://orcid.org/0009-0006-9264-1746>

А.Н. Буданов / A.N. Budanov: <https://orcid.org/0000-0002-8706-2655>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования и использование персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent on participation in the study and the use of their personal data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-52-58>

Биопсия сигнального лимфатического узла флуоресцентным методом с индоцианином зеленым при раннем раке молочной железы: опыт ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы

К.С. Титов^{1, 2}, И.Н. Лебединский¹, И.Н. Куц¹, Ш.Р. Джамилов¹, А.С. Сухотько¹, З.В. Лорие¹, З.А. Багателия^{1, 3}, С.С. Лебедев^{1, 3}, Д.Н. Греков^{1, 3}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Иван Николаевич Куц vanya-kuts97@yandex.ru

Современные диагностические методики с более точным стадированием опухолевого процесса и эффективное высокотехнологичное лечение рака молочной железы являются весьма актуальными, поскольку данное заболевание занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. Биопсия сигнального лимфатического узла является альтернативой аксиллярной лимфодиссекции у пациентов с клинически не пораженными регионарными лимфатическими узлами (cN0). Это позволяет избежать развития у пациентов таких грозных и нередко инвалидизирующих осложнений лимфодиссекции, как длительная послеоперационная лимфорея и лимфатический отек верхней конечности (лимфостаз). Стандартным методом выполнения биопсии сигнального лимфатического узла является радиоизотопный, но в последние годы появляется все больше и больше научных исследований и публикаций об эффективности в онкохирургии нетоксичного и нерадиоизотопного метода – флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым.

В настоящей статье проанализированы опыт и результаты выполнения биопсии сигнального лимфатического узла флуоресцентным методом с индоцианином зеленым при раннем раке молочной железы в ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, радикальная резекция, сигнальный лимфатический узел, флуоресцентная лимфография, индоцианин зеленый, биопсия сигнального лимфатического узла

Для цитирования: Титов К.С., Лебединский И.Н., Куц И.Н. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла флуоресцентным методом с индоцианином зеленым при раннем раке молочной железы: опыт ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):52–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-52-58>

Fluorescent signal lymph node mapping using indocyanine green in early breast cancer patients (Botkin Hospital experience)

K.S. Titov^{1, 2}, I.N. Lebedinskiy¹, I.N. Kuts¹, Sh.R. Dzhamilov¹, A.S. Sukhotko¹, Z.V. Lorie¹, Z.A. Bagateliya^{1, 3}, S.S. Lebedev^{1, 3}, D.N. Grekov^{1, 3}

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Ivan Nikolaevich Kuts vanya-kuts97@yandex.ru

Modern diagnostic methods with more accurate staging of the tumor process and effective high-tech treatment of breast cancer are very relevant, since this disease ranks first in the structure of cancer morbidity and mortality among women. Mapping of the signal lymph node is an alternative to axillary lymphatic dissection in patients with clinically intact regional lymph nodes (cN0). This allows patients to avoid such formidable, often and disabling complications of lymphatic dissection as prolonged postoperative lymphorrhea and lymphatic swelling of the upper extremity (lymphostasis). Radioisotope is the standard method of performing lymph node mapping, but recent years there have been more and more scientific studies and publications on the effectiveness of the non-toxic and non-radioisotope method in oncology – fluorescent lymphography with indocyanine green.

This article analyzes the experience and results of performing a mapping signal lymph node by a fluorescent method with indocyanine green at an early staged breast cancer in the Botkin Hospital, Moscow.

Keywords: early breast cancer, radical resection, sentinel lymph node, fluorescent lymphography, indocyanine green, biopsy of sentinel lymph node

For citation: Titov K.S., Lebedinskiy I.N., Kuts I.N. et al. Fluorescent signal lymph node mapping using indocyanine green in early breast cancer patients (Botkin Hospital experience). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1):52–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-52-58>

Введение

Согласно данным Международного агентства по изучению рака на 2020 г., рак молочной железы (РМЖ) в мире занимает 1-е место по заболеваемости среди злокачественных новообразований у женщин, с общей долей 24,5 %. Смертность от данной опухоли на 2020 г. составляет 15,5 % и также занимает 1-е место в структуре онкологической летальности у женщин [1].

Хирургический метод является основным и радикальным подходом в комплексном лечении РМЖ, а иногда и единственным при раннем раке [2]. Однако, поскольку РМЖ является системным заболеванием, с конца 1970-х годов мировое медицинское сообщество задалось вопросом уменьшения объема хирургического вмешательства, и в 1980 г. группе канадских и американских ученых удалось продемонстрировать успешные результаты исследования NSABP B-04 [3]. В. Fisher и соавт. еще раз подтвердили связь метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) с более плохим прогнозом РМЖ: 25-летняя общая выживаемость пациенток с клинически не пораженными ЛУ (N0) составила 19–26 %, а при пораженных ЛУ – 14 %. Однако по данным подгруппового анализа не было получено разницы в общей выживаемости у пациенток со статусом N0 после выполнения мастэктомии по Холстеду и после мастэктомии с биопсией сигнального лимфатического узла (БСЛУ), т.е. без подмышечной лимфодиссекции, с последующей дистанционной лучевой терапией на области регионарного лимфооттока: 25-летняя общая выживаемость составила 25 и 26 % соответственно [3].

С усовершенствованием методов адъювантного лечения стала ясна стадирующая роль подмышечной лимфаденэктомии у пациенток с клинически не пораженными ЛУ (N0).

Определение термина БСЛУ – «биопсия постоянно расположенного сигнального ЛУ, первого на пути лим-

фатического оттока от злокачественной опухоли» – впервые было дано Е.А. Gould и соавт. в работе, посвященной исследованию регионарной лимфодиссекции при раке околоушной слюнной железы [4]. С совершенствованием методов скрининга и ранней диагностики увеличилось число пациенток с локализованными формами РМЖ, а повышение точности рентгенологических и ультразвуковых методов диагностики с морфологической верификацией на дооперационном этапе позволило более точно стадировать опухолевый процесс до операции. Согласно показаниям, БСЛУ становится стандартной альтернативой подмышечной лимфодиссекции при хирургическом лечении раннего РМЖ [2, 5]. В настоящее время на территории Российской Федерации основным методом определения сигнального ЛУ является радиоизотопный. Однако данная методика имеет ряд особенностей, таких как хранение и доставка в медицинское учреждение радиофармпрепарата, его заблаговременное введение, накопительная лучевая нагрузка на медицинский персонал, особенно в высокопотоковых онкомаммологических клиниках, трудоемкое производство радиофармпрепарата, а также наличие специализированной лаборатории. Для повсеместного применения БСЛУ в рутинной практике в РФ необходимо внедрение более безопасных и доступных для клиник методик. Опыт мировых исследований показывает возможность применения в качестве альтернативы радиоизотопному флуоресцентного метода с индоцианином зеленым (indocyanine green, ICG), одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лимфотропного введения еще в 1959 г. [6].

Данная методика по уровню диагностической ценности сопоставима с радиоизотопным методом и закреплена в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical

Oncology, ESMO) и Японского общества рака молочной железы (Japanese Breast Cancer Society, JBCS) как единственная альтернатива радиоизотопному методу БСЛУ [7–11].

Цель исследования — определение диагностической возможности и эффективности БСЛУ флуоресцентным методом с ICG у пациенток с ранним РМЖ.

Материалы и методы

В период с 1 сентября 2022 г. по 30 октября 2023 г. в исследование было включено 300 пациенток, страдающих ранним РМЖ (0, IA, IIA, IIB стадий), с клинически не пораженными ЛУ (N0). Всем пациенткам выполняли радикальную резекцию молочной железы с БСЛУ флуоресцентным методом с ICG.

Средний возраст пациенток составил 62,2 года (Me = 64): самой молодой женщине на момент операции было 29 лет, а самой возрастной — 88 лет. Большинство (196 (65,3 %)) пациенток были пожилого возраста (рис. 1). Данное распределение выбрано с учетом эндокринологических и наследственных особенностей РМЖ и отличается от возрастных групп, принятых Всемирной организацией здравоохранения.

Среди всех 300 пациенток с ранним РМЖ самыми частыми молекулярными подтипами были люминальный А, выявленный у 111 (37 %) больных, и люминальный В HER2/neu-отрицательный, зафиксированный у 121 (40,3 %) (рис. 2).

Самой частой стадией заболевания была IA (T1N0M0) стадия, диагностированная в 215 (71,6 %) случаях (рис. 3).

При подгрупповом анализе среди пациенток молодого возраста были выявлены 2 (0,6 %) женщины, у которых зафиксирована IIA стадия и люминальный В

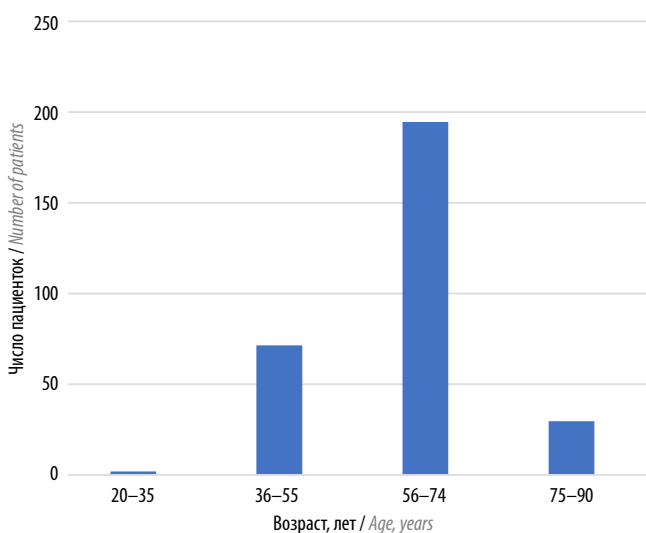


Рис. 1. Распределение пациенток по возрастным группам

Fig. 1. Distribution of patients by age group

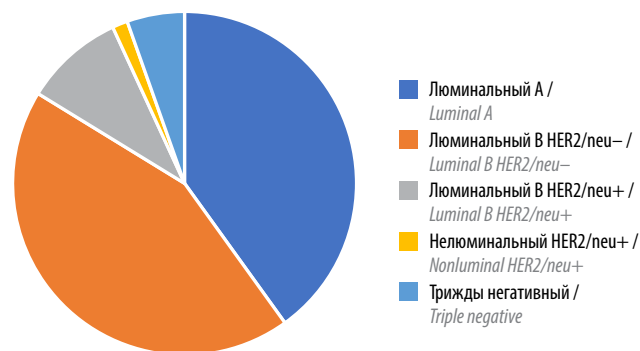


Рис. 2. Распределение пациенток по молекулярным подтипам рака молочной железы

Fig. 2. Distribution of patients by molecular subtypes of breast cancer

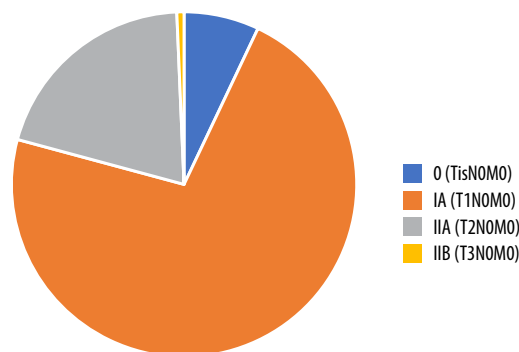


Рис. 3. Распределение пациенток по стадиям заболевания

Fig. 3. Distribution of patients by disease stages

HER2/neu-отрицательный молекулярный подтип РМЖ. В остальных рассматриваемых группах распределение по стадиям и молекулярным подтипам не отличалось от общих тенденций (см. таблицу).

Неoadъювантную системную терапию получили 24 (8 %) пациентки, среди которых наиболее часто встречались пациентки с люминальным В HER2/neu-отрицательным подтипом РМЖ ($n = 9$ (37,5 %)) и с IIA стадией заболевания ($n = 18$ (75 %)). У 7 (29,1 %) был зафиксирован полный ответ опухоли, у 16 (66,6 %) — частичный. Стабилизация опухолевого процесса установлена в 1 (4,1 %) случае. Прогрессирования опухоли на фоне неoadъювантной терапии зафиксировано не было.

Выполнение БСЛУ флуоресцентным методом с ICG. На первом этапе над пальпируемой опухолью или по периферии ареолы (универсальный подход) внутривожно в 2–3 точки (из расчета 50/50) вводится 1,0 мл ICG (5 мг/мл) (рис. 4).

Под контролем экзоскопа эндоскопической стойки отслеживается путь (трасса) ICG по лимфатическим сосудам (рис. 5).

В зоне регионарного лимфооттока в аксиллярной области на стороне поражения выполняется разрез

Распределение стадий и молекулярных подтипов рака молочной железы среди пациенток всех возрастных групп, n (%)
Distribution of breast cancer stages and molecular subtypes among patients of all age groups, n (%)

Показатель Parameter		Возрастная группа, лет Age group, years			
		20–35	36–55	56–74	75–90
Молекулярный подтип первичной опухоли Molecular subtype of primary tumor	Люминальный А Luminal A	—	25 (8,3)	74 (24,6)	12 (4,0)
	Люминальный В HER2/neu– Luminal B HER2/neu–	2 (0,6)	26 (8,6)	84 (28,0)	11 (3,6)
	Люминальный В HER2/neu+ Luminal B HER2/neu+	—	8 (2,6)	16 (5,3)	2 (0,6)
	Нелюминальный HER2/neu+ Nonluminal HER2/neu+	—	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
	Трижды негативный Triple negative	—	5 (1,6)	9 (3,0)	1 (0,3)
Стадия заболевания Disease stage	0 (TisN0M0)	—	7 (2,3)	11 (5,6)	3 (1,0)
	IA (T1N0M0)	—	44 (14,6)	147 (49,0)	24 (8,0)
	IIA (T2N0M0)	2 (0,6)	21 (7,0)	36 (12,0)	3 (1,0)
	IIВ (T3N0M0)	—	—	2 (0,6)	—

(2 см), а также доступ с выделением регионарной клетчатки, в которой определяются сигнальные ЛУ по своему характерному яркому флуоресцентному зеленому свечению (рис. 6).

Далее проводится удаление 1–3 сигнальных ЛУ в составе клетчатки, материал отправляется на срочное патоморфологическое исследование вместе с удаляе-

мым сектором молочной железы (оценка состояния краев резекции) (рис. 7).

Результаты

У пациенток с ранним РМЖ (сN0) сигнальный ЛУ был успешно выявлен по данным срочного патолого-анатомического исследования в 293 (97,6 %) случаях,



Рис. 4. Параареолярное внутрикожное введение индоцианина зеленого
Fig. 4. Paraareolar intradermal administration of indocyanine green

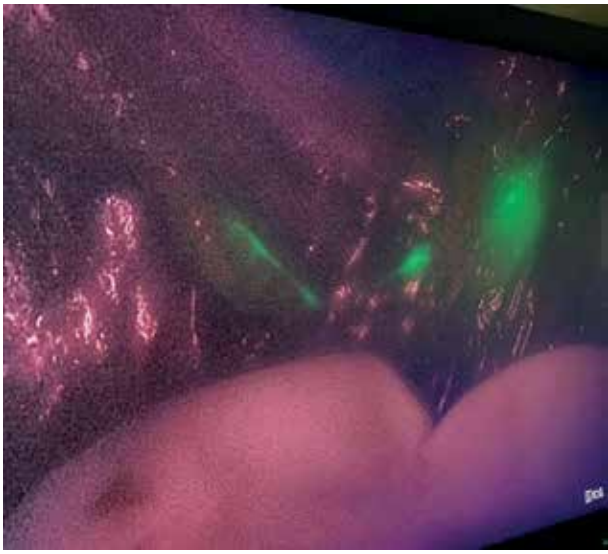


Рис. 5. Распределение индоцианина зеленого по лимфатическим путям
Fig. 5. Distribution of indocyanine green by lymphatic pathways



Рис. 6. Обнаружение сигнального лимфатического узла при помощи флуоресцентного метода с индоцианином зеленым

Fig. 6. Detection of a signal lymph node using a fluorescent method with indocyanine green

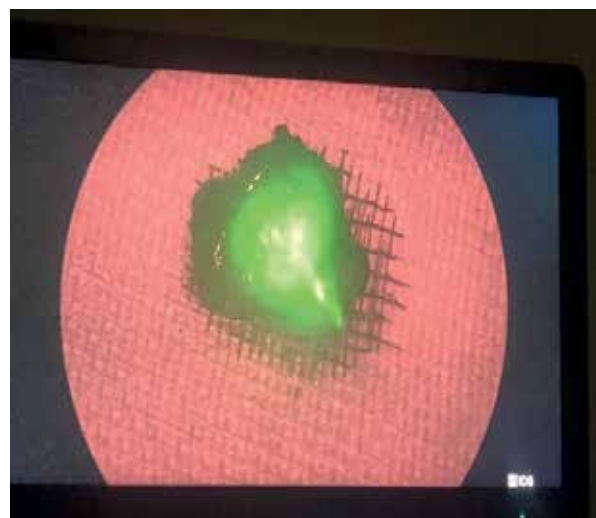


Рис. 7. Удаленный сигнальный лимфатический узел в составе клетчатки подмышечной области на стороне рака молочной железы

Fig. 7. Remote signal lymph node in the fiber of the axillary region on the side of disease

а по данным планового исследования — в 299 (99,6 %) случаях. Чувствительность выявления сигнального ЛУ составила 97,6 % и сопоставима с таковой радиоизотопного метода, принятого в качестве стандарта для БСЛУ (96,9–97,2 %).

Суммарно определено 919 ЛУ, что в среднем составило 3,063 ($Me = 3$) в каждом случае, что соответствует мировым стандартам при БСЛУ. У 10 (3,3 %) пациенток по данным срочного патологоанатомического исследования и у 20 (6,6 %) пациенток при плановом заключении обнаружены метастазы в сигнальном ЛУ: микрометастазы зафиксированы в 2 (0,6 %) случаях, макрометастазы — в 18 (6,0 %), как при срочном, так и при плановом патологоанатомическом исследовании. Таким образом, чувствительность выявления метастазов при срочном исследовании составляла 50 %.

Обсуждение

Микро- и макрометастазы в сигнальном ЛУ обнаружены у 20 (6,6 %) пациенток; это в 2 раза меньше, чем в многоцентровых исследованиях [12]. Подобный результат мы объясняем проведением экспертного ультразвукового исследования аксиллярных областей в условиях онкохирургического стационара за день до операции. При патологических изменениях со стороны ЛУ, подозрительных на наличие в них метастазов, пациенткам под ультразвуковой навигацией выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию или толстоигольную пистолетную биопсию (core-биопсию) ЛУ с цитологическим или патогистологическим исследованием. В таких случаях операцию переносили до получения морфологического заключения. В тех

случаях, когда по заключению морфолога в ЛУ имелись клетки РМЖ, пациентке проводили аксиллярную лимфодиссекцию.

По нашему мнению, представленные результаты могут изменить подход к дооперационному этапу диагностики и способствовать открытию кабинетов экспертного ультразвукового исследования в онкохирургических стационарах маммологического профиля. Существуют неоднозначные данные относительно проведения срочного патологоанатомического исследования. По нашим данным, при раннем РМЖ чувствительность данной методики составляет 50 %, что говорит о неудовлетворительном результате. Однако интраоперационное исследование позволяет избежать повторной операции и связанных с ней осложнений у 50 % пациентов с метастазами в аксиллярных ЛУ. Хотя целесообразность проведения аксиллярной лимфодиссекции также ставится под сомнение в пользу проведения лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока, поскольку показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациенток после этих вмешательств были сопоставимы, а число осложнений выше в 2 раза при проведении хирургического лечения [13].

В связи с этим мы считаем, что существует необходимость выделения группы пациенток с повышенным риском регионарного метастазирования, которым показано срочное патологоанатомическое исследование, и при выявлении макрометастаза — расширение операции до подмышечной лимфодиссекции и проведение всего объема хирургического лечения за одно оперативное пособие.

Выводы

Использование в ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы БСЛУ флуоресцентным методом с ICG при раннем РМЖ продемонстрировало высокую чувствительность (97,6 %) данного лечебно-диагностического метода,

что согласуется с результатами мирового опыта [14]. Флуоресцентный метод с ICG, на наш взгляд, проще в использовании, безопасен для медицинского персонала и не отличается по диагностической эффективности от стандартизированного радиоизотопного метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <https://www.iarc.who.int/>.
2. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4. Breast Cancer. Clinical Recommendations. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4. (In Russ.).
3. Fisher B., Montague E., Redmond C. et al. Findings from NSABP protocol No. B-04 – comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. *Cancer* 1980;46(1):1–13.
4. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–8.
5. Breast Cancer. NCCN Guidelines. Version 4.2020.
6. Pellini F., Bertoldi L., Deguidi G. The use of indocyanine green as the only tracer for the identification of the sentinel lymph node in breast cancer: Safety and feasibility. *Gland Surg* 2022;11(7): 1139–47. DOI: 10.21037/gs-21-609
7. Valente S.A., Al-Hilli Z., Radford D.M. Near infrared fluorescent lymph node mapping with indocyanine green in breast cancer patients: A prospective trial. *J Am Coll Surg* 2019;228:672–8. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001
8. Старкова М.В., Зирияходжаев А.Д., Грушина Т.И. Диагностика сторожевого лимфатического узла с использованием радиоактивного коллоида. Ошибки и возможности. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области 2018;2(1–20):92, 93. Starkova M.V., Zikiryakhodjaev A.D., Grushina T.I. Diagnostics of sentinel lymph node using radioisotope colloid. Mistakes and opportunities. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i specialistov Chelya-binskoy oblasti* = Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region 2018;2(1–20):92, 93. (In Russ.).
9. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):7–23. DOI: 10.1093/annonc/mdt284
10. Jinno H., Inokuchi M., Ito T. et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for surgical treatment of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer* 2016;23:367–77. DOI: 10.1007/s12282-016-0671-x
11. Sugie T., Ikeda T., Kawaguchi A. et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017;22:11–7. DOI: 10.1007/s10147-016-1064-z
12. Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C. et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9(11):1557–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
13. Straver M.E., Meijnen P., van Tienhoven G. et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17(7):1854–61. DOI: 10.1245/s10434-010-0945-z
14. Ngô C., Sharifzadehgan S., Lecurieux-Lafayette C. et al. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: Prospective evaluation of detection rate and toxicity – The FLUOBREAST trial. *Breast* 2020;26(12):2357–63. DOI: 10.1111/tbj.14100

Вклад авторов

К.С. Титов, Д.Н. Греков, И.Н. Лебединский, З.А. Багателья, С.С. Лебедев: сбор данных, редактирование статьи;
И.Н. Куц: сбор данных, написание статьи;
Ш.Р. Джамиллов, А.С. Сухотко, З.В. Лорие: сбор данных.

Authors' contributions

K.S. Titov, D.N. Grekov, I.N. Lebedinskiy, Z.A. Bagateliya, S.S. Lebedev: data collection, article editing;
I.N. Kuts: data collection, article writing;
Sh.R. Dzhamilov, A.S. Sukhotko, Z.V. Lorie: data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
И.Н. Куц / I.N. Kuts: <https://orcid.org/0000-0003-1516-6110>
И.Н. Лебединский / I.N. Lebedinskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7735-1106>
Ш.Р. Джамиллов / Sh.R. Dzhamilov: <https://orcid.org/0000-0002-1445-7277>
А.С. Сухотко / A.S. Sukhotko: <http://orcid.org/0000-0002-2337-5919>
З.В. Лорие / Z.V. Lorie: <https://orcid.org/0000-0002-4698-7184>
З.А. Багателья / Z.A. Bagateliya: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>
С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>
Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of the S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-59-63>

Выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы ycT4N0M0 после неоадьювантной лекарственной терапии

М.Б. Курбанова¹, М.А. Фролова¹, Ф.Х. Шидакова², В.А. Амосова¹, К.В. Гагулаева¹, М.А. Маргушева¹,
Э.В. Янгирова¹, А.В. Петровский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Мавзуна Бахромовна Курбанова kurbanova.mavzuna@yandex.ru

Биопсия сторожевого лимфатического узла – эффективный уточняющий метод диагностики, активно применяющийся при различных злокачественных новообразованиях, в том числе при раке молочной железы. Эффективность данного метода стала причиной для потенциального расширения стандартных показаний к его применению. Данная статья посвящена изучению эффективности биопсии сторожевого лимфатического узла на основании данных мировой литературы в отношении использования у пациентов с раком молочной железы ycT4N0M0 после неоадьювантной лекарственной терапии.

Ключевые слова: биопсия сторожевого лимфатического узла, рак молочной железы, неоадьювантная терапия

Для цитирования: Курбанова М.Б., Фролова М.А., Шидакова Ф.Х. и др. Выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы ycT4N0M0 после неоадьювантной лекарственной терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):59–63.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-59-63>

Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer ycT4N0M0 after neoadjuvant drug therapy

M.B. Kurbanova¹, M.A. Frolova¹, F.Kh. Shidakova², V.A. Amosova¹, K.V. Gagulaeva¹, M.A. Margusheva¹,
E.V. Yangirova¹, A.V. Petrovskiy¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Mavzuna Bakhromovna Kurbanova kurbanova.mavzuna@yandex.ru

Sentinel lymph node biopsy is an effective clarifying diagnostic method that is actively used in various malignancies, including breast cancer. The effectiveness of this method has led to a potential expansion of the standard indications for its use. This article is devoted to the study of the effectiveness of sentinel lymph node biopsy based on world literature data regarding the use of ycT4N0M0 in patients with breast cancer after neoadjuvant drug therapy.

Keywords: sentinel lymph node biopsy, breast cancer, neoadjuvant therapy

For citation: Kurbanova M.B., Frolova M.A., Shidakova F.Kh. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer ycT4N0M0 after neoadjuvant drug therapy. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):59–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-59-63>

Введение

Единственным достоверным способом определения наличия и отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) при раке молочной железы (РМЖ) традиционно считается лимфодиссекция как этап радикального оперативного лечения с последующим патоморфологическим исследованием. Классическим объемом подмышечной лимфодиссекции является удаление ЛУ I–II уровня. В случае наличия обширного поражения ЛУ I–II уровней объем лимфодиссекции расширяется до удаления ЛУ III уровня, что отражено в актуальных рекомендациях NCCN. Стоит отметить, что выполнение лимфодиссекции любого уровня сопряжено с риском развития достаточно широкого спектра возможных осложнений. Это делает чрезвычайно актуальными совершенствование и внедрение в клиническую практику различных методик, позволяющих выделить те группы пациентов, для которых выполнение лимфаденэктомии не принесет никакой клинической пользы, а станет только возможной причиной возникновения осложнений. Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) является одной из таких методик.

Осложнения подмышечной лимфодиссекции

Наиболее частым осложнением после подмышечной лимфодиссекции является отек верхней конечности, который возникает из-за нарушения лимфо- и венозного оттока в виде стенозов и/или окклюзий сосудов под действием рубцовых изменений. По данным разных авторов, постмастэктомический отек возникает с частотой от 2,7 до 87,5 % [1]. Ограничение движений в плечевом суставе наблюдается в 28,0–57,5 % случаев, местные неврологические нарушения – в 0,4–73,0 % случаев. Послеоперационная лимфорея в среднем длится 6–20 дней и может быть причиной инфицирования операционной раны [2, 3]. Все это привело к развитию методик, позволяющих безопасно отказаться от выполнения лимфодиссекции. БСЛУ – одна из них. Данная процедура представляет собой идентификацию различными методами, удаление и патоморфологическое исследование ближайшего к опухоли лимфатического узла (или узлов), в котором в первую очередь могут быть обнаружены регионарные метастазы. В проспективном исследовании ALMANAC частота встречаемости послеоперационного отека руки, отмеченного через 18 мес после операции, была почти в 2 раза выше в группе лимфодиссекции по сравнению с группой БСЛУ (14 % против 7 %). Такая же тенденция отмечена в отношении онемения конечности (19 % по сравнению с 8,7 % соответственно) [4]. Многоцентровое швейцарское исследование на группе из 635 пациентов показало, что частота осложнений после БСЛУ по сравнению с лимфодиссекцией

составила 3,5 % против 19,1 % для лимфедемы, 3,5 % против 11,3 % для ограниченной подвижности руки, 8,1 % против 21,1 % для боли в руке [5].

Выполнение БСЛУ и, как следствие, уменьшение количества осложнений не должно компрометировать онкологические результаты лечения. Безопасность проведения БСЛУ при ранних стадиях РМЖ была показана в исследовании ACOSOG Z0011, в котором участвовал 361 пациент. Все пациенты были разделены на 2 группы: группа стандартной подмышечной лимфаденэктомии и группа БСЛУ (группы были сбалансированы). Результаты показали, что на период наблюдения 25 мес рецидив заболевания отмечался у 22 пациентов из группы стандартной лимфаденэктомии и у 3 пациентов из группы БСЛУ. В группе стандартной лимфаденэктомии было больше осложнений, чем в группе БСЛУ ($p = 0,02$). Отек руки также чаще возникал в группе стандартной лимфаденэктомии (29,5 %), чем в группе БСЛУ (5,6 %) [6].

В настоящее время БСЛУ при ранних стадиях РМЖ входит в стандарты лечения, чего нельзя сказать о более крупных опухолях, размеры которых идентифицируются как T3 или T4. В таких случаях необходимость проведения БСЛУ активно обсуждается. Крупный метаанализ Sh.-Q. Lin и соавт. показал, что частота ложноотрицательных результатов при БСЛУ у пациентов с размерами опухоли T1–T2 и пациентов с размерами опухоли T3–T4 сравнима: 10,7 % и 11,1 % соответственно. Метарегрессионный анализ также показал отсутствие влияния стадии заболевания на вероятность получения ложноотрицательного результата при БСЛУ [7]. Таким образом, приведенные исследования показывают перспективность и обоснованность проведения БСЛУ не только у пациентов с размерами опухоли T1–T2, но и у пациентов с более распространенным опухолевым процессом, соответствующим T3–T4.

Подмышечная лимфодиссекция после неoadъювантной химиотерапии

Очень важен вопрос о выполнении БСЛУ после проведения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) перед оперативным лечением РМЖ. Данный подход преследует все ту же цель – выявление группы пациентов, которые не нуждаются в выполнении излишней для них подмышечной лимфодиссекции. Следует отметить, что выполнение подмышечной лимфодиссекции после НАХТ часто является более сложной задачей по сравнению с лимфодиссекцией без предшествовавшего лекарственного противоопухолевого лечения. Изучение возможности выполнения поиска сторожевого лимфатического узла (СЛУ) после НАХТ ведется во всем мире. Продолжаются обсуждения вопроса, что выполнять в первую очередь: исследование СЛУ или НАХТ. У каждой тактики существуют свои преимущества

и недостатки. Нахождение СЛУ после неоадьювантной терапии дает преимущество, так как гистологическая оценка послеоперационного материала позволяет подобрать и назначить более подходящую терапию или уменьшить объем аксиллярной лимфодиссекции. Ранее считалось, что выполнение поиска СЛУ перед НАХТ существенно повышает частоту их нахождения и служит предиктором для локорегионарной лучевой терапии, однако в нескольких исследованиях было предположено, что, вероятно, точное установление стадии заболевания после проведенной НАХТ наиболее значимо, особенно если речь идет о проявлении регионарного метастазирования болезни. В случае отсутствия поражения СЛУ по данным БСЛУ после НАХТ лимфодиссекция может не проводиться. При наличии положительного СЛУ по данным БСЛУ лимфодиссекция должна быть включена в оперативное вмешательство. Протокол оценки СЛУ после НАХТ отличается от такового при первичной операции. После НАХТ даже наличие единичных опухолевых клеток в СЛУ является показанием для проведения лимфодиссекции [8].

Исследование A. P. Damin и соавт. продемонстрировало эффективность подхода, заключающегося в распределении пациентов после НАХТ по группам проведения и не проведения лимфодиссекции на основании данных БСЛУ после завершения НАХТ. В исследование вошли пациенты с опухолями T1–4, N1–2, которые получили НАХТ и после этого были прооперированы. Пятьдесят девять (45,0 %) пациентов с опухолями T1–T3 достигли полного клинического ответа (cN0) и были отобраны для проведения БСЛУ. СЛУ был выявлен у 55 (93,2 %) из них. У 17 (30,9 %) из этих пациентов были обнаружены метастазы в СЛУ, и им впоследствии была выполнена подмышечная лимфодиссекция. Напротив, у 38 (69,1 %) пациентов не было обнаружено метастазов в СЛУ, и им не проводилась подмышечная лимфодиссекция. После среднего периода наблюдения 55,8 мес только у 1 (2,6 %) пациента, подвергшегося БСЛУ без дополнительной подмышечной лимфодиссекции, возник рецидив в подмышечных ЛУ, по сравнению с 3 (3,2 %) пациентами в группе проведения подмышечной лимфодиссекции ($p = 0,71$). Отдаленный рецидив чаще возникал среди пациентов, перенесших подмышечную лимфодиссекцию (92,1 %), чем среди пациентов, перенесших только БСЛУ (7,9 %) ($p < 0,0006$). Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были значительно выше у пациентов, которым не проводилась подмышечная лимфодиссекция [9]. Отсутствие разницы в общей и безрецидивной выживаемости в данных 2 группах пациентов говорит о высокой точности и прогностической ценности БСЛУ после НАХТ. Также необходимо отметить, что вероятность получения ложноотрицательного результата по данным БСЛУ тем ниже,

чем большее количество ЛУ исследовано. Это было показано в работе V. Galimberti и соавт., в которой ложноотрицательный результат БСЛУ после НАХТ был получен менее чем у 10 % пациентов, которым удалили ≥ 3 СЛУ, по сравнению со значительно большим показателем у пациентов, которым было удалено 1–2 СЛУ. Также данная работа показала большую точность БСЛУ при использовании комбинированного метода выявления СЛУ (с радиоколлоидом и индоцианином синим) [10].

Проведение биопсии сторожевого лимфатического узла при размере опухоли T3–T4

В настоящее время активно обсуждается использование БСЛУ даже в группе больных РМЖ с размерами первичной опухоли, оцениваемыми как T3 и T4. Ретроспективное исследование I. de Oliveira-Junior и соавт. показало, что у части пациентов с крупной первичной опухолью (T3 и T4b) и отсутствием клинических данных в пользу N+ выполнение БСЛУ может помочь предотвратить проведение излишней подмышечной лимфаденэктомии, при этом не повлияв на частоту местного и отдаленного рецидивирования и общую выживаемость. Все пациенты ($n = 431$), включенные в данное исследование, не получали неоадьювантное лечение перед оперативным вмешательством. Адьювантная терапия назначалась в соответствии с рутинной клинической практикой, исходя из стадии заболевания и молекулярного подтипа опухоли. Медиана срока наблюдения за пациентами после операции составила 45 мес. В течение данного времени ни у одного из пациентов исследуемой группы не было выявлено прогрессирования заболевания в ипсилатеральных ЛУ. Вторая часть работы заключалась в анализе данных литературы, которые показали, что при размерах первичной опухоли, соответствующих T3, частота N0-статуса составила 32,1 %, а при T4b – 61,0 %. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что проведение БСЛУ может быть эффективным и помогает избежать излишней подмышечной лимфаденэктомии даже у пациентов с достаточно крупной первичной опухолью, классифицирующейся как T3 или T4b [11].

Еще одно исследование, проведенное W. Elnahas и соавт., также показало, что использование БСЛУ может быть эффективно у пациентов с размерами первичной опухоли, соответствующими T3. Авторы продемонстрировали, что после неоадьювантной терапии у пациентов со стадией заболевания T3N0M0 может использоваться БСЛУ, поскольку ложноотрицательный результат был достигнут в сравнительно малой группе пациентов. В группе пациентов с размерами опухоли T1–T3 успешная идентификация СЛУ была достигнута в 97,1 % случаев. Стоит отметить, что группы пациентов были небольшими (к примеру, группа

пациентов с размером опухоли Т3 включала 8 больных) [12].

В другом исследовании, проведенном в 2016 г., приняли участие 170 пациентов с диагнозом РМЖ Т2–4N0–1M0, получавшие НАХТ на основе антрациклинов. Было показано, что чувствительность и точность идентификации СЛУ соответствуют таковым, отмеченным в других исследованиях БСЛУ, даже при отсутствии признаков опухолевого поражения, ранее описываемых как метастатически пораженные ЛУ после НАХТ. Однако следует отметить, что в исследовании из 170 пациентов только 8 имели стадию заболевания сT4N0M0 [13].

По данным рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), пациентам со стадией заболевания IIIB (сT4N0M0) после НАХТ рекомендуется выполнять мастэктомию с подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомией. Стоит отметить, что, согласно рекомендациям NCCN, хирургическое лечение с применением методики БСЛУ возможно после проведения НАХТ при любой стадии заболевания, в том числе IIIB (сT4N0M0). В связи с этим в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводится проспективное нерандомизированное исследование результатов применения методики БСЛУ у пациентов с диагнозом РМЖ сT4N0–1M0 после неoadъювантной лекарственной терапии (усN0). Данное исследование поможет определить диагностическую точность метода БСЛУ у больных РМЖ сT4N0–1M0 после неoadъювантной лекарственной терапии (усN0), помочь разработать критерии отбора больных РМЖ усT4N0M0 на проведение БСЛУ после НАХТ, а также определить прогноз пациентов, которым была выполнена БСЛУ после неoadъювантной лекарственной терапии при стадии сT4N0–1M0 (усN0). В исследование вошло 506 пациентов с диагнозом РМЖ сT4N0–1M0 (усN0), прооперированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 2014–2023 гг. Пациенты были разделены на 2 группы:

- 1) больные РМЖ сT4N0–1M0 (усN0), получившие неoadъювантную лекарственную терапию в 2014–2020 гг., которым было выполнено радикальное хирургическое лечение с аксиллярной лимфаденэктомией ($n = 300$), а также больные РМЖ сT4N0–1M0 (усN0), проходившие лечение в 2020–2023 гг., получившие неoadъювантную лекарственную те-

- рапию, которым была выполнена БСЛУ с последующей аксиллярной лимфаденэктомией ($n = 50$);
- 2) больные РМЖ сT4N0–1M0 (усN0), проходившие лечение в 2020–2023 гг., получившие неoadъювантную лекарственную терапию, которым была выполнена БСЛУ ($n = 156$).

При анализе контрольной группы пациентов (больные РМЖ сT4N0–1M0 (усN0), получившие неoadъювантную лекарственную терапию в 2014–2020 гг., которым было выполнено радикальное хирургическое лечение с аксиллярной лимфаденэктомией ($n = 300$)) при плановом гистологическом исследовании метастатическое поражение ЛУ было выявлено в 76 (25,3 %) случаях. Местный рецидив при последующем динамическом наблюдении диагностирован у 5 (1,7 %) пациентов, отдаленное метастазирование – у 13 (4,3 %). Суммарно прогрессирование заболевания было выявлено у 18 (6 %) пациентов. Полученные данные говорят об острой необходимости в проведении данного исследования, а также о возможном пересмотре настоящих клинических рекомендаций по лечению данной категории больных.

Заключение

Биопсия сторожевого лимфатического узла является активно развивающимся методом, позволяющим индивидуализировать лечение пациентов с локализованным РМЖ. Метод демонстрирует эффективность как при первичной операции, так и после проведенной НАХТ, что позволяет применять его в различных клинических ситуациях. Данная методика позволяет без снижения эффективности противоопухолевого лечения избежать ненужной подмышечной лимфодиссекции, часто сопряженной с большим количеством осложнений, таких как отек конечности, лимфорея, снижение мобильности и объема движения в плечевом суставе, парестезия, косметические дефекты и др. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что БСЛУ можно использовать и у пациентов с более распространенным опухолевым процессом, соответствующим Т3–4. Это позволит значительно расширить группу пациентов, которые могут извлечь выгоду из применения БСЛУ. Дальнейшее изучение эффективности и безопасности БСЛУ при опухолях Т3–4 и ее имплементация в клиническую практику в Российской Федерации позволят значительно улучшить качество жизни пациентов с локализованным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ермошенкова М.В., Зикийаходжаев А.Д., Филоненко Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению постмастэктомического синдрома. Вестник восстановительной медицины 2014;(5):68–84. Ermoshchenkova M.V., Zikiryakhodzhaev A.D., Filonenko E.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of postmastectomy syndrome. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Journal of Restorative Medicine 2014;(5):68–84. (In Russ.).
2. Galimberti V., Chifu C., Rodriguez Perez S. et al. Positive axillary sentinel lymph node: Is axillary dissection always necessary? Breast 2011;20(Suppl 3):S96–S98. DOI: 10.1016/s0021-7697(07)79774-0
3. Kilbreath S.L., Refshauge K.M., Beith J.M. et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort. Breast 2016;28:29–36. DOI: 10.1016/j.breast.2016.04.011
4. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. Randomized Controlled Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98(9): 599–609. DOI: 10.1093/jnci/djj158
5. Langer I., Guller U., Berclaz G. et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery. Ann Surg 2007;245(3):452–61. DOI: 10.1097/01.sla.0000245472.47748.ec
6. Jo H., Lee E., Song E. et al. Comparison of clinical outcomes between sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection in a single-center Z0011-eligible breast cancer cohort. Korean J Clin Oncol 2020;16(1):18–24. DOI: 10.14216/kjco.20004
7. Lin Sh.-Q., Vo N.-Ph., Yen Y.-Ch. et al. Outcomes of sentinel node biopsy for women with breast cancer after neoadjuvant therapy: Systematic review and meta-analysis of real-world data. Ann Surg Oncol 2022;29(5):3038–49. DOI: 10.1245/s10434-021-11297-z
8. Franceschini G., Di Leone A., Martin Sanchez A. et al. Update on sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patient. Ann Ital Chir 2020;91:465–8.
9. Damin A.P., Zancan M., Melo M.P. et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: Guiding a more selective axillary approach. Breast Cancer Res Treat 2021;186(2):527–34. DOI: 10.1007/s10549-020-06011-8
10. Galimberti V., Ribeiro Fontana S.K., Maisonneuve P. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. Eur J Surg Oncol 2016;42(3):361–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.11.019
11. De Oliveira-Junior I., Nahas E.A.P., Cherem A.C. et al. Sentinel lymph node biopsy in T3 and T4b breast cancer patients: Analysis in a tertiary cancer hospital and systematic literature review. Breast Care 2021;16:27–35. DOI: 10.1159/000504693
12. Elnahas W., Hamdy O., Abdel Wahab K. et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Single center experience. Surg Sci 2018;9(1):52–61. DOI: 10.4236/ss.2018.91006
13. Andreis D., Bonardi S., Allevi G. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with T2 to T4, N0 and N1 breast cancer. Breast 2016;29:55–61. DOI: 10.1016/j.breast.2016.07.003

Вклад авторов

М.Б. Курбанова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

М.А. Фролова, А.В. Петровский: научная консультация, редактирование статьи;

Ф.Х. Шидакова, В.А. Амосова, К.В. Гагулаева, М.А. Маргушева, Э.В. Янгирова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.B. Kurbanova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the article;

M.A. Frolova, A.V. Petrovskiy: scientific consultation, editing the article;

F.Kh. Shidakova, V.A. Amosova, K.V. Gagulaeva, M.A. Margusheva, E.V. Yangirova: obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Эффективность ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 для лечения гормоночувствительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в первой линии терапии: систематический обзор литературы

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, И.И. Андреяшкина³, Е.В. Артамонова^{4–6}, Л.В. Болотина⁷, Е.И. Коваленко⁴, Н.Н. Сисигина¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

²ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; Россия, 109378 Москва, Волгоградский проспект, 157, корп. 1;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁶кафедра онкологии и торакальной хирургии ФДО ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

⁷Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@health-ma.ru

В настоящее время для лечения местно-распространенного неоперабельного или метастатического рака молочной железы в первой линии терапии широко применяются ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6): палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Вместе с тем прямых сравнений данных вариантов лечения в рандомизированных исследованиях до сегодняшнего дня не проводилось.

Цель настоящей работы – сбор и анализ опубликованных данных по сравнительной эффективности применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы у больных HR+/HER2– местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы в постменопаузе.

Проведен систематический обзор публикаций, представляющих результаты оригинальных исследований влияния терапии ингибиторами CDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы на выживаемость больных. Обнаружено 19 работ, содержащих оригинальные данные о выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости. Ни одно из исследований не обнаружило значимых различий между разными комбинациями ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов ароматазы по показателю выживаемости без прогрессирования. Статистически значимое превосходство рибоциклиба над палбоциклибом по критерию общей выживаемости было получено в единственном скорректированном непрямом сравнении препаратов, тогда как 7 других работ различных типов (исследования на основе данных реальной клинической практики, скорректированные непрямые сравнения и метаанализы), проводивших сравнение ингибиторов CDK4/6 по данному критерию, значимых различий между исследуемыми препаратами не обнаружили.

В настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства превосходства одного из ингибиторов CDK4/6 над другими. Решение о предпочтительности конкретного препарата класса может быть принято только после проведения сравнительных рандомизированных контролируемых исследований или накопления достаточного объема данных о применении палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в реальной клинической практике.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6, абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Андреяшкина Н.А., Артамонова Е.В. и др. Эффективность ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 и 6 для лечения гормоночувствительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в первой линии терапии: систематический обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):64–81. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-64-81>

Effectiveness of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for the treatment of hormone-sensitive HER2-negative metastatic breast cancer in first-line therapy: A systematic literature review

N.A. Avxentyev^{1, 2}, I.I. Andreyashkina³, E.V. Artamonova^{4–6}, L.V. Bolotina⁷, E.I. Kovalenko⁴, N.N. Sisigina¹

¹Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russia; 3/2 Nastasyinsky Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Health and Market Access Consulting LLC; 157/1 Volgogradskiy Prospekt, Moscow 109378, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 1/1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Department of Oncology and Radiotherapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁶Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia;

⁷P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Avxentyev na@health-ma.ru

At present, cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors such as palbociclib, ribociclib, and abemaciclib are widely used for the first-line treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. However, direct comparisons of these treatment options in randomized studies have not been conducted.

Aim of the work is to gather and analyze published data on the comparative effectiveness of CDK4/6 inhibitors in combination with aromatase inhibitors in postmenopausal patients with HR+/HER2– locally advanced or metastatic breast cancer. A systematic review of publications presenting results from original studies on the impact of CDK4/6 inhibitor therapy in combination with aromatase inhibitors on the survival of patients was performed. Nineteen studies with original data on progression-free survival and overall survival were identified. None of the studies found significant differences between different CDK4/6 inhibitors and aromatase inhibitors in terms of progression-free survival. A statistically significant superiority of ribociclib over palbociclib in terms of overall survival was observed in a single matching-adjusted indirect comparison, while seven other studies of various types (real-world data studies, matching-adjusted indirect comparisons, and meta-analyses) did not find significant differences between the investigated drugs in terms of overall survival. Currently, there is no compelling evidence of the superiority of one CDK4/6 inhibitor over others. The decision on the preference for a specific drug within the class can only be made after conducting direct randomized comparison trials, or accumulating sufficient real-world data on the use of palbociclib, ribociclib, and abemaciclib.

Keywords: breast cancer, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors, abemaciclib, palbociclib, ribociclib

For citation: Avxentyev N.A., Andreyashkina N.A., Artamonova E.V. et al. Effectiveness of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for the treatment of hormone-sensitive HER2-negative metastatic breast cancer in first-line therapy: A systematic literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):64–81. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-64-81>

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием в мире. В 2020 г. на его долю приходилось 11,7 % новых случаев (2,3 млн человек, 1-е место среди всех злокачественных новообразований) и 6,9 % смертей от рака (685 тыс. человек, 5-е место среди всех видов злокачественных новообразований) [1]. Примерно в 30 % случаев РМЖ достигает IV стадии, характеризующейся наличием отдаленных метастазов [2]. В настоящее время метастатический РМЖ остается неизлечимым

заболеванием, однако использование современной терапии позволяет существенно продлить жизнь больных.

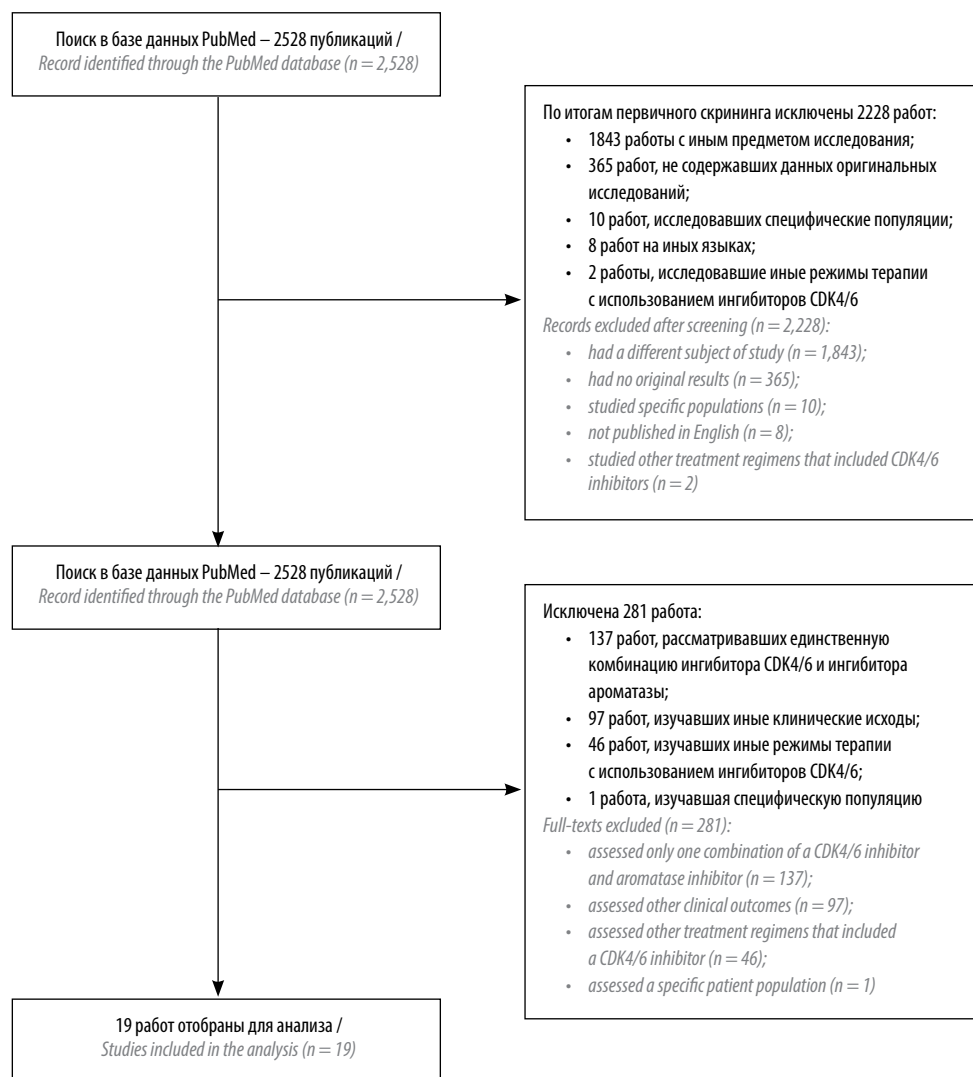
Прогноз выживаемости при РМЖ в значительной степени определяется биологическим подтипом опухоли. До 70 % случаев заболевания представлены положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) РМЖ [3]. Прорывом в лечении данного подтипа стало внедрение

в клиническую практику ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6), принимающих участие в регуляции клеточного цикла.

Первым из препаратов нового класса официальную регистрацию получил палбоциклиб (в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) в США в феврале 2015 г. [4]), далее последовали рибоциклиб (в комбинации с ИА в марте 2017 г. [5]) и абемациклиб (в комбинации с фулвестрантом в сентябре 2017 г. [6], в комбинации с ИА – в марте 2018 г. [7]). Решения о регистрации всех перечисленных препаратов основывались на позитивных данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), показавших статистически значимое превосходство сочетания ингибиторов CDK4/6 со стандартной гормональной терапией над монорежимами аналогичной гормональной терапии по критерию

выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания, являвшейся конечной первичной точкой всех регистрационных РКИ. Для комбинаций палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба с ИА отношение рисков (ОР) по сравнению с монорежимами ИА составило 0,58 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,46–0,72, $p < 0,001$, PALOMA-2 [8]), 0,56 (95 % ДИ 0,43–0,72, $p = 3,29 \times 10^{-6}$, MONALEESA-2 [9]) и 0,54 (95 % ДИ 0,42–0,70, $p = 2 \times 10^{-6}$, MONARCH-3 [10]) соответственно, что позволило в дальнейшем рассматривать их как равноэффективные варианты терапии.

Вопрос о возможных различиях в эффективности ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА вновь возник после публикации показателей общей выживаемости (ОВ; вторичная конечная точка), достигнутых в ходе регистрационных РКИ препаратов. В то время как



Потоковая диаграмма отбора публикаций
Flowchart of studies included in the analysis

рибоциклиб показал значимое преимущество перед плацебо по критерию ОВ (медиана ОВ 63,9 мес против 51,4 мес, ОР 0,76 (95 % ДИ 0,6–0,93), $p = 0,008$ [11]), результаты испытаний палбоциклиба и абемациклиба оказались менее убедительными. Преимущество палбоциклиба перед плацебо не достигло статистической значимости ни в исследовании II фазы PALOMA-1 (медиана ОВ 37,5 мес против 34,5 мес, ОР 0,897 (95 % ДИ 0,623–1,294), $p = 0,281$ [12]), ни в последующем исследовании III фазы PALOMA-2 (медиана ОВ 53,9 мес против 51,2 мес, ОР 0,956 (95 % ДИ 0,777–1,177), $p = 0,3378$ [13]). Аналогично, несмотря на большую медиану ОВ в группе абемациклиба в сравнении с плацебо (66,8 мес против 53,7 мес в группе плацебо), результаты MONARCH-3 не продемонстрировали статистической значимости (ОР 0,804 (95 % ДИ 0,637–1,015) [14]).

Различия в характеристиках включенной популяции, дизайне и организации исходных РКИ не позволяют использовать данные индивидуальных исследований для прямого сравнения препаратов. В отсутствие прямых сравнительных РКИ основными источниками сведений об относительной эффективности ингибиторов CDK4/6 становятся скорректированные не прямые сравнения, метаанализы и исследования на основе данных реальной клинической практики, число которых в литературе для рассматриваемой клинической ситуации со временем растет.

Целью настоящего систематического обзора является сбор и анализ опубликованных данных по эффективности применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА у больных HR+ HER2– местнораспространенным неоперабельным или метастатическим (мр/м) РМЖ в постменопаузе.

Исходя из цели исследования, были сформулированы следующие критерии отбора публикаций для включения в систематический обзор:

- целевая популяция: взрослые пациенты с HR+ HER2– мр/м РМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие терапию ингибиторами CDK4/6 по поводу поздних стадий РМЖ;
- исследуемое вмешательство: палбоциклиб + ИА, рибоциклиб + ИА, абемациклиб + ИА, монотерапия ИА (только в качестве контрольной группы);
- изучаемые исходы: ОВ, ВБП;
- дизайн исследования: оригинальные исследования, включая РКИ, проспективные когортные (несравнительные) исследования, ретроспективные сравнительные и несравнительные исследования реальной клинической практики.

Поиск был проведен в базе данных медицинской информации PubMed по наименованиям препаратов: “palbociclib”, “ribociclib”, “abemaciclib”. Ограничения по типам и срокам проведения исследований не устанавливались.

Автоматизированный поиск был проведен 10 сентября 2023 г. В результате первичного поиска были обнаружены 2528 публикаций, из которых 2228 работ были исключены на основании просмотра названий и аннотаций, 281 работа – после анализа полного текста, 19 работ были признаны соответствующими критериям отбора (см. рисунок и табл. 1).

Выживаемость без прогрессирования заболевания. Сравнение по ВБП проводилось в 3 работах, основанных на данных реальной клинической практики, во всех сравнениях и метаанализах. Ни одно из исследований не обнаружило значимых различий между разными комбинациями ингибиторов CDK4/6 и ИА (табл. 2).

Оценки медианы ВБП в абсолютном выражении хотя бы для 1 препарата даны всеми исследованиями на основе данных реальной клинической практики, входящими в настоящий обзор (табл. 3). Справочно приводятся значения ВБП, полученные в регистрационных исследованиях ингибиторов CDK4/6.

Общая выживаемость. Сравнение по критерию ОВ было заявлено в 2 исследованиях на основе данных реальной клинической практики (Kahraman et al. (2023), Cejuela et al. (2023)), всех 3 сравнительных работах (Tremblay et al. (2018), Jhaveri et al. (2022), Zhao et al. (2023)) и 3 сетевых метаанализах (Liu et al. (2020), Liu et al. (2023), Zeng et al. (2023)). В обоих исследованиях на данных реальной клинической практики медиана ОВ не была достигнута. В работе Kahraman et al. (2023) сравнение палбоциклиба и рибоциклиба проводилось по показателям ОВ через 12, 36 и 60 мес наблюдения. Статистически значимая разница не обнаружена ($p = 0,252$). В исследовании Cejuela et al. (2023) оценку ОВ для отдельных ингибиторов CDK4/6 не удалось получить из-за недостаточного срока наблюдения за пациентами группы абемациклиба (40,28 мес против 75 мес в группе палбоциклиба и 64,4 мес в группе рибоциклиба). Авторы были вынуждены ограничить период расчета ОВ 42 мес, но в пределах данного периода медиана ОВ не была достигнута ни в одной из 3 исследуемых групп. Для объединенной популяции пациентов медиана ОВ составила 57,56 (95 % ДИ 44,59–70,52) мес. Статистически значимая разница между ингибиторами CDK4/6 не обнаружена (p (палбоциклиб vs. рибоциклиб) = 0,904, p (абемациклиб vs. палбоциклиб) = 0,791, p (абемациклиб vs. рибоциклиб) = 0,659).

Непрямые сравнения показали неоднозначные результаты. В 2 работах исследуемые ингибиторы CDK4/6 были признаны сопоставимыми по ОВ (палбоциклиб и рибоциклиб в работе Tremblay et al. (2018), палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб в работе Zhao et al. (2023)). В работе Jhaveri et al. (2022) было показано статистически значимое превосходство рибоциклиба над палбоциклибом (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,48–0,96; $p = 0,031$). Сетевые метаанализы значимых различий между препаратами по критерию ОВ не обнаружили (табл. 4).

Таблица 1. Общая характеристика отобранных исследований [15–33]
Table 1. General characteristics of the studies included [15–33]

Авторы исследования Authors	Тип исследования Type of the study	Источники данных об эффективности применения ингибиторов CDK4/6 Data on CDK4/6 inhibitor efficacy come from	Сроки проведения Study timeline	Сравниваемые ветви Arms compared	Исследуемые исходы Outcomes studied	Статистический анализ сравнительной эффективности ингибиторов CDK4/6 Statistical analysis to compare the efficacy of CDK4/6 inhibitors
1	2	3	4	5	6	7
Kahraman et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Турция, многоцентровое Turkey, multicenter (n = 46)	Июль 2016 г. – август 2022 г. July 2016 – August 2022	Палбоциклиб + летрозол (1-я линия, n = 272) Рибоциклиб + летрозол (1-я линия, n = 328) Palbociclib + letrozole (first-line therapy, n = 272) Ribociclib + letrozole (first-line therapy, n = 328)	ВБП, ОВ12, ОВ36, ОВ60 PFS, OS12, OS36, OS60	Есть (ВБП, ОВ) Yes (PFS, OS)
Sejuela et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Испания, одноцентровое Spain, single-center	Апрель 2014 г. – сентябрь 2021 г. April 2014 – September 2021	Палбоциклиб + ГТ (n = 96, в том числе 53 в комбинации с ИА) Рибоциклиб + ГТ (n = 54, в том числе 34 в комбинации с ИА) Абемациклиб + ГТ (n = 56, в том числе 29 в комбинации с ИА) Palbociclib + HT (n = 96, including 53 in combination with AI) Ribociclib + HT (n = 54, including 34 in combination with AI) Abemaciclib + HT (n = 56, including 29 in combination with AI)	ВБП, ОВ PFS, OS	Есть (ВБП, ОВ) Yes (PFS, OS)
Queiroz et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Бразилия, многоцентровое Brazil, multicenter (n = 3)	Январь 2016 г. – январь 2021 г. January 2016 – January 2021	Палбоциклиб + ГТ (n = 79, в том числе 37 – в составе 1-й линии, 34 – в комбинации с ИА) Рибоциклиб + ГТ (n = 42, в том числе 33 – в составе 1-й линии, 31 – в комбинации с ИА) Абемациклиб + ГТ (n = 21, в том числе 9 – в составе 1-й линии, 9 – в комбинации с ИА) Palbociclib + HT (n = 79, including 37 as first-line therapy, 34 in combination with AI) Ribociclib + HT (n = 42 including 33 as first-line therapy, 31 in combination with AI) Abemaciclib + HT (n = 21, including 9 as first-line therapy, 9 in combination with AI)	ВБП (все, 1-я линия) PFS (all, first-line)	Есть (ВБП) Yes (PFS)
Cabetas et al. (2021)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Испания, одноцентровое Spain, single-center	Март 2018 г. – март 2020 г. March 2018 – March 2020	Палбоциклиб + ГТ (n = 33, в том числе 6 – в составе 1-й линии, 8 – в комбинации с ИА) Рибоциклиб + ГТ (n = 28, в том числе 19 – в составе 1-й линии, 25 – в комбинации с ИА) Palbociclib + HT (n = 33, including 6 as first-line therapy, 8 in combination with AI) Ribociclib + HT (n = 28, including 19 as first-line therapy, 25 in combination with AI)	ВБП, ВБП12, ВБП18 (все, 1-я и 2-я линии) OB12, OB18 PFS, PFS12, PFS18 (all, first- and second-line) OS12, OS18	Нет No

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

1	2	3	4	5	6	7
Buller et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Великобритания, одноцентровое United Kingdom, single-center	Июль 2017 г. – декабрь 2021 г. July 2017 – December 2021	Палбоциклиб + ГТ (n = 115) Рибоциклиб + ГТ (n = 28) Абемасицилиб + ГТ (n = 44) ¹ Palbociclib + HT (n = 115) Ribociclib + HT (n = 28) Abemaciclib + HT (n = 44) ¹	ВБП, ОВ PFS, OS	Нет No
Ganguly et al. (2022)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Индия, одноцентровое India, single-center	Январь 2017 г. – январь 2022 г. January 2017 – January 2022	Палбоциклиб + ИА Рибоциклиб + ИА ² Palbociclib + AI Ribociclib + AI ²	ВБП, ОВ PFS, OS	Нет No
Miron et al. (2023)	На данных реальной клинической практики Data from routine clinical practice	Румыния, одноцентровое Romania, single-center	Январь 2019 г. – март 2023 г. January 2019 – March 2023	Палбоциклиб + ГТ (n = 58, в том числе 33 в комбинации с ИА) Рибоциклиб + ГТ (n = 34, в том числе 23 в комбинации с ИА) Абемасицилиб + ГТ (n = 15, в том числе 14 в комбинации с ИА) Palbociclib + HT (n = 58, including 33 in combination with AI) Ribociclib + HT (n = 34, including 23 in combination with AI) Abemaciclib + HT (n = 15, including 14 in combination with AI)	ВБП PFS	Нет No
Tremblay et al. (2018)	Скорректированное непря- мое сравнение Matching-adjusted indirect comparison	PALOMA-1/2, MONALEESA-2	2017 г. 2017	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes
Jhaveri et al. (2022)	Скорректированное непря- мое сравнение Matching-adjusted indirect comparison	PALOMA-2, MONALEESA-2	2022 г. 2022	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes
Zhao et al. (2023)	Наивное сравнение Naive comparison	PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3	Сентябрь 2022 г. September 2022	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемасицилиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes
Ayuzgari et al. (2018)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2	Июнь 2016 г. June 2016	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

1	2	3	4	5	6	7
Zhang et al. (2018)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2	Ноябрь 2017 г. November 2017	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
Giuliano et al. (2019)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2, MONARCH-3	Январь 2018 г. January 2018	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемасициклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
Petrelli et al. (2019)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2, MONARCH-3	Октябрь 2018 г. October 2018	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемасициклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
El Rassy et al. (2018)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3	2017 г. 2017	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемасициклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
Xie et al. (2020)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2/7, MONARCH-3	Февраль 2020 г. February 2020	Палбоциклиб + летрозол Рибоциклиб + летрозол Абемасициклиб + летрозол или анастрозол Palbociclib + letrozole Ribociclib + letrozole Abemaciclib + letrozole or anastrozole	ОР (ВБП) HR (PFS)	Есть Yes
Liu et al. (2020)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2/3, MONALEESA-2/3/7, MONARCH-2/3/+	Апрель 2020 г. April 2020	Палбоциклиб + ИА Рибоциклиб + ИА Абемасициклиб + ИА Palbociclib + AI Ribociclib + AI Abemaciclib + AI	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes
Liu et al. (2023)	Сетевой метаанализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2, MONALEESA-2/7, MONARCH 3/+	Сентябрь 2021 г. September 2021	Палбоциклиб + ИА Рибоциклиб + ИА Абемасициклиб + ИА Palbociclib + AI Ribociclib + AI Abemaciclib + AI	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes

Окончание табл. 1
End of table 1

1	2	3	4	5	6	7
Zeng et al. (2023)	Сетевой мета-анализ Network meta-analysis	PALOMA-1/2/4, MONALEESA-2, MONARCH-3/+ /P-reality X	Февраль 2023 г. February 2023	Палбоциклизб + ИА Рибоциклизб + ИА Абемациклизб + ИА Palbociclib + AI Ribociclib + AI Abemaciclib + AI	ОР (ВБП, ОВ) HR (PFS, OS)	Есть Yes

¹В работе Buller et al. (2023) значения ВБП и ОВ приведены для пациентов, получавших терапию ингибиторами CDK4/6 в составе 1-й линии независимо от сопутствующей терапии. Численность групп, для которых проводилась оценка ВБП и ОВ, неизвестна. Всего в исследовании рассматриваются данные 217 пациентов, из них 128 получали палбоциклизб (в том числе 112 в комбинации с ИА), 34 – рибоциклизб (в том числе 24 в комбинации с ИА), 55 – абемациклизб (в том числе 20 в комбинации с ИА). Терапию ингибиторами CDK4/6 в составе 1-й линии получали 187 пациентов, из них 115 – в группе палбоциклизба, 28 – в группе рибоциклизба, 44 – в группе абемациклизба.

²В работе Ganguly et al. (2022) значения ВБП и ОВ приведены для пациентов, получавших терапию палбоциклизбом или рибоциклизбом в комбинации с ИА. Численность групп, получавших различные режимы терапии, неизвестна. Всего в исследовании рассматриваются данные 144 пациентов (108 получавших палбоциклизб, 36 – рибоциклизб), из которых 129 получали указанную терапию в комбинации с ИА.

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания; ВБПН – выживаемость без прогрессирования заболевания через N мес наблюдения; ИА – ингибитор ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан); ГТ – гормонотерапия (ИА, фулвестрант, тамоксифен); ОВ – общая выживаемость; OBN – выживаемость через N мес наблюдения; ОР – отношение рисков.

¹In the work by Buller et al. (2023), PFS and OS were calculated for patients receiving CDK4/6 inhibitors as first-line therapy regardless of other treatments. The exact number of patients in each group is unknown. In total, the study included 217 patients, of whom 128 received palbociclib (including 112 patients who had it in combination with AI); 34 received ribociclib (including 24 patients who had it in combination with AI), and 55 received abemaciclib (including 20 patients who had it in combination with AI). CDK4/6 inhibitors as a part of first-line therapy were received by 187 patients, including 115 from the group of palbociclib, 28 from the group of ribociclib, and 44 from the group of abemaciclib.

²In the work Ganguly et al. (2022), PFS and OS were calculated for patients receiving palbociclib or ribociclib in combination with AI. The exact number of patients in each group is unknown. In total, the study included 144 patients (108 patients receiving Palbociclib and 36 patients receiving ribociclib), of whom 129 received this therapy in combination with AI.

Note. PFS – progression-free survival; PFNN – progression-free survival after N months; AI – aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, exemestane); HT – hormone therapy (AI, fulvestrant, tamoxifen); OS – overall survival; OBN – overall survival after N months; HR – hazard ratio.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа выживаемости без прогрессирования [15–17, 22–33]

Table 2. Comparison of progression-free survival [15–17, 22–33]

Авторы исследования Authors	Сравниваемые ветви Arms compared	Результат сравнения Comparison result
Kahraman et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	$p = 0,953$
Cejuela et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	$p = 0,984$
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	$p = 0,241$
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	$p = 0,270$
Queiroz et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. ribociclib vs. abemaciclib	$p = 0,193$
Tremblay et al. (2018)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,904 (0,644–1,268)
Jhaveri et al. (2022)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,80 (0,58–1,11), $p = 0,187$
Zhao et al. (2023)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,858 (0,594–1,239), $p = 0,415$
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,790 (0,514–1,216), $p = 0,285$
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,921 (0,597–1,420), $p = 0,710$
Ayyagari et al. (2018)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 1,02 (0,76–1,36)
Zhang et al. (2018)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 1,00 (0,72–1,39)
Giuliano et al. (2019)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 0,98 (0,58–1,66)
	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 1,01 (0,59–1,70)
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,97 (0,53–1,78)
Petrelli et al. (2019)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 1,04 (0,73–1,48)
	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 1,07 (0,75–1,53)
	Рибоциклиб vs. абемациклиб Ribociclib vs. abemaciclib	HR 1,04 (0,71–1,52)
El Rassy et al. (2018)	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 1,07 (0,74–1,53)
	Рибоциклиб vs. абемациклиб Ribociclib vs. abemaciclib	HR 1,03 (0,70–1,51)
Xie et al. (2020)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 0,55 (0,49–0,60), $p = 0,34$
	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 0,53 (0,47–0,59), $p = 0,61$
	Рибоциклиб vs. абемациклиб Ribociclib vs. abemaciclib	HR 0,56 (0,51–0,62), $p = 0,72$

Окончание табл. 2
End of table 2

Авторы исследования Authors	Сравниваемые ветви Arms compared	Результат сравнения Comparison result
Liu et al. (2020)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 1,01 (0,77–1,33)
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,94 (0,70–1,26)
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,93 (0,69–1,24)
Liu et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 0,97 (0,61–1,50)
	Палбоциклиб vs. абемациклиб Palbociclib vs. abemaciclib	HR 1,00 (0,64–1,60)
	Рибоциклиб vs. абемациклиб Ribociclib vs. abemaciclib	HR 1,10 (0,58–1,70)
Zeng et al. (2023)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,92 (0,76–1,12)
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,98 (0,71–1,32)
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,93 (0,76–1,12)

Примечание. Ни в одном сравнении статистически значимая разница между сравниваемыми ветвями не обнаружена.
HR — отношение рисков.
Note. None of the studies demonstrated significant differences between the arms. **HR** — hazard ratio.

Медиана ОВ хотя бы для 1 исследуемого препарата была получена в 2 работах на основе реальных данных (Ganguly et al. (2022), Buller et al. (2023)), еще 2 работы приводят оценки ОВ через определенные периоды наблюдения (Kahraman et al. (2023), Cabetas et al. (2021)). Полученные оценки ОВ приведены в табл. 5. Справочно присутствуют оценки ОВ, сформированные на основе регистрационных исследований ингибиторов CDK4/6.

В отсутствие прямых сравнительных или хотя бы сопоставимых по основным характеристикам опухолевого процесса РКИ дополнительные сведения о сравнительной эффективности препаратов могут быть получены из исследований на основе данных реальной клинической практики, сравнивающих 2 или более режима терапии. Дополнительным источником сведений могут выступать не прямые сравнения, обобщающие результаты индивидуальных исследований препаратов. Каждый из этих источников обладает собственными преимуществами и недостатками.

Данные реальной клинической практики наиболее точно отражают эффективность препаратов для гетерогенной популяции больных мр/м РМЖ, в отличие от РКИ, дающих оценку для специфической, предварительно отобранной группы пациентов, характе-

ристики которых могут значительно отличаться от среднестатистических. На практике большинство обнаруженных исследований на основе данных, взятых из реальной практики, отличались малой численностью участников, что не позволило им сформировать достаточно большие и сопоставимые между собой когорты пациентов, получавших различные ингибиторы CDK4/6 в комбинации с ИА. Как следствие, авторы таких работ были вынуждены отказаться от проведения статистического анализа сравнительной эффективности препаратов, а полученные в них значения ВБП и ОВ должны интерпретироваться с осторожностью.

Из 7 обнаруженных исследований на основе данных реальной клинической практики только в работе Kahraman et al. (2023) заявлено отсутствие значимых различий между исследуемыми когортами. В работе Sejuela et al. (2023) значимые различия отмечены по доле пациентов в пре- и перименопаузе (35,2 % в группе рибоциклиба против 23,2 % в группе абемациклиба и 8,3 % в группе палбоциклиба) и возрасту на момент начала лечения (57,3 года в группе рибоциклиба против 60,6 года в группе абемациклиба и 63,1 года в группе палбоциклиба). Как возраст, так и менопаузальный статус являются важными предиктивными факторами эффективности лечения, поскольку более раннее

Таблица 3. Выживаемость без прогрессирования по материалам рандомизированных клинических исследований и исследований на данных реальной клинической практики [8–10, 15–21, 34]
Table 3. Progression-free survival demonstrated by randomized controlled trials and studies based on routine clinical practice [8–10, 15–21, 34]

Палбоциклиб Palbociclib							
Показатель Parameter	РАЛОМА-1 ¹	РАЛОМА-2	Kahraman et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Sejuela et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Queiroz et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Cabetas et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) first-line, + HT	Buller et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)
Медиана ВБП, мес Median PFS, months	20,2 (13,8–27,5)	24,8 (22,1–н/д) 24,8 (22,1–н/д)	21,35 (9,0–33,7)	30,03	24 (8–40)	18,77 (16,6–н/д) (16,6–n/r)	27,9 (23,0–32,5)
							26 (16,5–35,0)
							22,90 (18,67–27,12)
Рибоциклиб Ribociclib							
Показатель Parameter	MONALEESA-2		Kahraman et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Sejuela et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Queiroz et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Cabetas et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Buller et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)
Медиана ВБП, мес Median PFS, months	25,3 (23,0–30,3)		27,96 (14,46–41,45)	31,14	30 (23,5–36,5)	н/д n/r	29 (21,5–37,0)
							12,2 (8,6–22,0)
							12,06 (9,65–14,47)
Абемациклиб Abemaciclib							
Показатель Parameter	MONARCH-3		Kahraman et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Sejuela et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Queiroz et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Cabetas et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Buller et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)
Медиана ВБП, мес Median PFS, months	28,18 (23,51–н/д) (23,51–n/r)		–	39,49	14 (н/д–н/д) (n/r–n/r)	–	20,6 (15,0–25,0)
							–
							11,74 (6,41–17,06)

¹Рандомизированное клиническое исследование II фазы.
²В работе Buller et al. (2023) пациенты группы абемациклиба получили преимущественно в комбинации с фулвестрантом.
Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания; ИА – ингибитор ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан); ГТ – гормонотерапия (ИА, фулвестрант, тамоксифен); н/д – медиана не достигнута; прочерк (–) – показатель не оценивался.
¹Phase II randomized clinical trial.
²In the work by Buller et al. (2023), patients in the abemaciclib arm received therapy primarily in combination with fulvestrant.
Note. PFS – progression-free survival; AI – aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, exemestane); HT – hormone therapy (AI, fulvestrant, tamoxifen); n/r – median not reached; dash (–) – not evaluated.

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа общей выживаемости [15, 16, 22–24, 31–33]

Table 4. Comparison of overall survival [15, 16, 22–24, 31–33]

Авторы исследования Authors	Сравниваемые ветви Arms compared	Результат сравнения Comparison result
Kahraman et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	$p = 0,252$
Cejuela et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	$p = 0,904$
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	$p = 0,791$
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	$p = 0,659$
Tremblay et al. (2018)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,839 (0,440–1,598)
Jhaveri et al. (2022)*	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	Статистически значимое превосходство рибоциклиба. HR 0,68 (0,48–0,96), $p = 0,031$ The results significantly favor ribociclib. HR 0.68 (0.48–0.96), $p = 0.031$
Zhao et al. (2023)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,821 (0,614–1,098), $p = 0,183$
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,815 (0,585–1,135), $p = 0,227$
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,993 (0,719–1,372), $p = 0,966$
Liu et al. (2020)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,89 (0,50–1,58)
Liu et al. (2023)	Палбоциклиб vs. рибоциклиб Palbociclib vs. ribociclib	HR 1,2 (0,67–2,30)
Zeng et al. (2023)	Рибоциклиб vs. палбоциклиб Ribociclib vs. palbociclib	HR 0,94 (0,72–1,22)
	Абемациклиб vs. палбоциклиб Abemaciclib vs. palbociclib	HR 0,93 (0,75–1,14)
	Абемациклиб vs. рибоциклиб Abemaciclib vs. ribociclib	HR 0,94 (0,76–1,14)

*Статистически значимая разница между сравниваемыми ветвями обнаружена только в исследовании Jhaveri et al. (2022, рибоциклиб vs. палбоциклиб).

Примечание. HR — отношение рисков.

*Significant difference between the arms was demonstrated only in the study by Jhaveri et al. (2022, ribociclib vs. palbociclib).

Note. HR — hazard ratio.

Таблица 5. Общая выживаемость по материалам рандомизированных контролируемых исследований и исследований на данных реальной клинической практики [11–14, 15, 16, 18–20]
Table 5. Overall survival demonstrated by randomized controlled trials and studies based on routine clinical practice [11–14, 15, 16, 18–20]

Палбоциклб Palbociclib							
Показатель Parameter	РАЛОМА-1	РАЛОМА-2	Kahraman et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Cejuela et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Cabetas et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) ¹ (first-line, + HT) ¹	Buller et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Ganguly et al. (2022) (все линии, + ИА) (all lines, + AI)
Медиана ОВ, мес Median OS, months	37,5 (31,4–47,8)	53,9 (49,8–60,8)	–	–	–	38,0 (33,5–42,5)	39,9 (23,2–н/д) 39,9 (23,2–n/r)
ОВ через 12 мес наблюдения, % 12-month OS rate, %	88*	92,7	94	88*	87,8	84*	86*
ОВ через 18 мес наблюдения, % 18-month OS rate, %	85*	83*	92*	83*	61,6	76*	69*
ОВ через 36 мес наблюдения, % 36-month OS rate, %	53*	69,8	61	71*	–	57*	51*
ОВ через 60 мес наблюдения, % 60-month OS rate, %	27*	46*	52	52*	–	–	34*
Рибоциклб Ribociclib							
Показатель Parameter	MONALEESA-2	Kahraman et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Cejuela et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Cabetas et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) ¹ (first-line, + HT) ¹	Buller et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) (first-line, + HT)	Ganguly et al. (2022) (все линии, + ИА) (all lines, + AI)	
Медиана ОВ, мес Median OS, months	63,9 (52,4–71,0)	–	–	–	33,9 (26,7–41,1)	н/д (20,6–н/д) n/r (20,6–n/r)	
ОВ через 12 мес наблюдения, % 12-month OS rate, %	94*	91	85*	95,8	83*	90*	
ОВ через 18 мес наблюдения, % 18-month OS rate, %	91*	84*	80*	81,7	78*	90*	
ОВ через 36 мес наблюдения, % 36-month OS rate, %	71*	74	71*	–	57*	57*	
ОВ через 60 мес наблюдения, % 60-month OS rate, %	52,2	58	37*	–	–	–	

Окончание табл. 5
End of table 5

Абемациклиб Abemaciclib						
Показатель Parameter	MONARCH-3	Kahraman et al. (2023) (1-я линия, + ИА) (first-line, + AI)	Sejuela et al. (2023) (все линии, + ГТ) (all lines, + HT)	Caberas et al. (2021) (1-я линия, + ГТ) ¹ (first-line, + HT) ¹	Buller et al. (2023) (1-я линия, + ГТ) ² (first-line, + HT) ²	Ganguly et al. (2022) (все линии, + ИА) (all lines, + AI)
Медиана ОВ, мес Median OS, months	66,8	—	—	—	27,3 (22,5–32,1)	—
ОВ через 12 мес наблюдения, % 12-month OS rate, %	96*	—	92*	—	80*	—
ОВ через 18 мес наблюдения, % 18-month OS rate, %	90*	—	85*	—	73*	—
ОВ через 36 мес наблюдения, % 36-month OS rate, %	76*	—	67*	—	47*	—
ОВ через 60 мес наблюдения, % 60-month OS rate, %	60*	—	—	—	—	—

¹ Результаты исследования Caberas et al. (2021) не могут быть использованы для оценки эффективности палбоциклиба и сравнения эффективности палбоциклиба и рибосициклиба, поскольку рассчитаны на основе неоднородных групп. В группе палбоциклиба лишь 18,2 % пациентов получали терапию в составе 1-й линии, тогда как в группе рибосициклиба — 67,9 % участников.

² В работе Buller et al. (2023) пациенты группы абемациклиба получали терапию преимущественно в комбинации с фулвестрантом.

Примечание. ОВ — общая выживаемость; ИА — ингибитор ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан); ГТ — гормонотерапия (ИА, фулвестрант, тамоксифен); н/д — медианное значение не достигнуто; прочерк (—) — показатель не оценивался. Знаком * отмечены данные, полученные путем оценок кривых Каплана–Мейера.

¹ The results obtained by Caberas et al. (2021) cannot be used to evaluate the efficacy of palbociclib over ribociclib, since they the calculations were made in heterogeneous groups. In the palbociclib arm, only 18.2 % of patients received it as a first-line therapy, whereas in the ribociclib, 67.9 % of patients received it as a first-line therapy.

² In the work by Buller et al. (2023), patients in the abemaciclib arm received therapy primarily in combination with fulvestrant.

Note. OS — overall survival; AI — aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, exemestane); HT — hormone therapy (AI, fulvestrant, tamoxifen); n/r — median not reached; dash (—) — not evaluated. An asterisk (*) shows the data obtained by digitizing the Kaplan–Meier curves.

возникновение заболевания и его развитие на фоне сохранной функции яичников ассоциируются с большей вероятностью агрессивного течения.

Прочие исследования не проводили статистический анализ сопоставимости когорт, но опубликованные характеристики пациентов позволяют предположить наличие аналогичных различий в работе Cabetas et al. (2021) (25 % пациентов до менопаузы в группе рибоциклиба против 9,1 % в группе палбоциклиба). Указанные отклонения, по всей видимости, объясняются тем, что рибоциклиб первым был изучен у пациенток в перименопаузе в специализированном РКИ (MONALEESA-7) [35]. Сходные искажения распределения могут также присутствовать в работах, где доля пациенток в пре- и перименопаузе не указана (Buller et al. (2023)) или приведена для всей исследуемой популяции в целом (Ganguly et al. (2022), Miron et al. (2023)). В исследовании Queiroz et al. (2023) аномально высокая доля пациенток в перименопаузе зафиксирована в группе абемациклиба (57,1 %). В отдельных работах значимые различия между когортами наблюдаются также по иным характеристикам (число и локализация метастазов в работе Buller et al. (2023), доля пациентов с ранним рецидивом РМЖ в работе Queiroz et al. (2023)).

Малая численность участников одноцентровых исследований также не позволила большинству авторов выделить результаты применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА в составе 1-й линии терапии. Обособленные результаты применения данного режима терапии приведены только в работе Kahraman et al. (2023). Прочие исследования обобщают результаты применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА в составе 1-й и последующих линий терапии (Ganguly et al. (2022)), в комбинации с ИА или фулвестрантом (Queiroz et al. (2023), Buller et al. (2023)) или всех режимов терапии с использованием ингибиторов CDK4/6 независимо от линии (Cejuela et al. (2023), Cabetas et al. (2021), Miron et al. (2023)).

Участниками исследований на основе данных реальной клинической практики ожидаемо становились в среднем более гетерогенные группы пациентов, чем отобранные для участия в РКИ. Это может объяснять значительно более низкие показатели ОВ, полученные авторами исследований, основанных на данных реальной клинической практики, в сравнении с результатами регистрационных РКИ. Данные по ВБП менее однозначны. Все рассматриваемые ингибиторы CDK4/6 показали в исследованиях на основе данных реальной клинической практики значения ВБП как ниже, так и выше достигнутых в соответствующих РКИ. Наименьшее отклонение от результатов РКИ продемонстрировал палбоциклиб, что может объясняться как большим числом исследований, приводящих соответствующие оценки, так и включением в PALOMA-1/2

более гетерогенных групп пациентов в сравнении с MONALEESA-2 и MONARCH-3.

Реальные значения медианы ВБП пациентов групп, получавших палбоциклиб, находятся в диапазоне от 18,77 до 30,03 мес против 20,2 и 27,6 мес в PALOMA-1 и PALOMA-2 соответственно. Медиана ОВ для комбинации палбоциклиба + ИА в работах Ganguly et al. (2023) (39,9 мес) и Buller et al. (2023) (38,0 мес, 95 % ДИ 33,5–42,5) соответствует уровню таковой в PALOMA-1 (37,5 мес, 95 % ДИ 31,4–47,8), но заметно ниже данного показателя в протоколе PALOMA-2 (53,9 мес, 95 % ДИ 49,8–60,8). Оценка ОВ, полученная в работе Cabetas et al. (2021), не может напрямую сопоставляться с результатами PALOMA-2, поскольку рассчитана для группы, большинство пациентов которой получали палбоциклиб в составе 2-й линии терапии мр/м РМЖ (81,8 %).

Значения медианы ВБП для рибоциклиба в большинстве исследований укладываются в диапазон от 27,96 до 31,14 мес против 25,3 мес в MONALEESA-2, однако в 2 работах значения существенно меньше. В публикациях Ganguly et al. (2022) и Miron et al. (2023) значения медианы ВБП практически в 2 раза ниже, чем в регистрационном РКИ (12,2 и 12,06 мес соответственно). Низкая ВБП в работе Ganguly et al. (2022) может объясняться в среднем более тяжелым течением заболевания в исследуемой популяции. Работа Miron et al. (2023) вызывает отклонения ВБП в группах рибоциклиба и абемациклиба от значений, полученных в ходе РКИ, с малой численностью обеих групп (34 и 15 пациентов соответственно). Единственная оценка медианы ОВ для рибоциклиба, полученная в работе Buller et al. (2023), – 33,9 мес (95 % ДИ 26,7–41,1), т. е. значительно ниже значения, достигнутого в ходе РКИ MONALEESA-2, – 63,9 мес (95 % ДИ 52,4–71,0).

В 2 работах, где исследовалось влияние на выживаемость абемациклиба в комбинации преимущественно с ИА, ВБП составила 14 (Queiroz et al. (2023)) и 11,7 мес соответственно (Miron et al. (2023)), что более чем в 2 раза ниже значения, полученного в рамках РКИ MONARCH-3 (29 мес). В то же время численность ветвей в обеих работах (9 и 15 пациентов соответственно) является очевидно недостаточной для получения достоверных результатов. В работе Cejuela et al. (2023) группа абемациклиба показала рекордную медиану ВБП (39,49 мес), однако почти половина участников группы (48,2 %) получали абемациклиб в комбинации с фулвестрантом. В работе Buller et al. (2023) большинство пациентов группы абемациклиба получали терапию в комбинации с фулвестрантом, что не позволяет использовать значения ВБП и ОВ, достигнутые в рамках данного исследования, для целей настоящего обзора.

Сетевые метаанализы позволяют повысить надежность данных за счет объединения результатов большого

числа исследований, однако 5 из 9 метаанализов, вошедших в настоящий обзор, ограничились регистрационными РКИ препаратов. В результате рассмотренные метаанализы в полной мере наследуют проблемы неполной сопоставимости результатов оригинальных РКИ, связанные с отличиями в базовых характеристиках участников, дизайне и методологии проведения исследования. Только 3 метаанализа включают дополнительные РКИ для специфических популяций (Xie et al. (2020), Liu et al. (2020), Liu et al. (2023)), и единственная работа дополняет материалы РКИ одним высококачественным исследованием на основе данных реальной клинической практики (Zeng et al. (2023)). Ни один из сетевых метаанализов не обнаружил статистически значимой разницы между исследуемыми ингибиторами CDK4/6 в комбинации с ИА по ВБП или ОВ. Статистический анализ сравнительной эффективности препаратов по ОВ проводился в 3 метаанализах, отличие результатов которых от данных PALOMA-2 и MONALEESA-2 могут объясняться тем, что 2 из них не учитывали итоговые значения ОВ PALOMA-2 (Liu et al. (2020), Liu et al. (2023)), а последний предположительно компенсировал низкие результаты PALOMA-2 включением результатов исследования палбоциклиба на основе данных реальной клинической практики (P-REALITY X, Zeng et al. (2023)).

Непрямые сравнения стремятся решить проблему несопоставимости данных отдельных РКИ за счет формирования гипотетических сопоставимых когорт (скорректированные непрямые сравнения Tremblay et al. (2018), Jhaveri et al. (2022)) или прямого объединения данных (наивное сравнение Zhao et al. (2023)). Оба скорректированных не прямых сравнения, рассмотренные в настоящем обзоре, использовали общую методику, предусматривавшую формирование гипотетической когорты из участников MONALEESA-2, аналогичной по характеристикам участникам PALOMA-2 (PALOMA-1 для ОВ в работе Tremblay et al. (2018)). Авторы более ранней публикации (Tremblay et al. (2018)) пришли к выводу о сопоставимости палбоциклиба и рибоциклиба по ВБП и ОВ, позднейшая работа Jhaveri et al. (2022), использовавшая данные по ОВ PALOMA-2, показала статистически значимое преимущество рибоциклиба по ОВ при сопоставимости показателей медианы ВБП. Тем не менее применение данной методики для анализа остается спорным в силу возможных скрытых различий между исследованиями (в частности, в тактике ведения пациентов после неудачи исследуемой терапии). Кроме того, оба исходных РКИ характеризуются низкой статистической мощностью (<70 % вероятности подтвердить преимущество по ОВ продолжительностью

до 12 мес). Единственное найденное наивное сравнение (Zhao et al. (2023)) опиралось на результаты восстановления индивидуальных событий (прогрессирования заболевания или смерти) участников PALOMA-2, MONALEESA-2 и MONARCH-3 на основе представленных кривых Каплана–Мейера и не выявило статистически значимых различий между всеми 3 ингибиторами CDK4/6 в отношении ВБП и ОВ.

Отличия в выводах не прямых сравнений объясняются преимущественно различными исходными данными по ОВ. В отсутствие полных результатов регистрационных РКИ III фазы работа Tremblay et al. (2018)) задействовала для сравнения ОВ результаты PALOMA-1 и ограниченные данные о смертности пациентов в MONALEESA-2, что делает результаты данной работы в части ОВ менее надежными. Исследование Jhaveri et al. (2022)) использовало итоговые данные PALOMA-2 и MONALEESA-2. Работа Zhao et al. (2023)) также опирается на последние опубликованные данные об ОВ, зафиксированные в рамках PALOMA-2 и MONALEESA-2. Однако авторы используют упрощенный механизм сравнения, основанный на восстановлении и прямом сопоставлении индивидуальных точек прогрессирования заболевания и смерти пациентов в обоих исходных исследованиях. Данный подход не позволяет учесть различия в исследуемых популяциях участников, вовлеченных в РКИ, что снижает качество результатов.

Настоящий систематический обзор не подтвердил наличие устойчивого преимущества какого-либо ингибитора CDK4/6 над другими препаратами класса по критериям выживаемости. Ни одно из найденных исследований не обнаружило значимых различий между препаратами по критерию ВБП. Статистически значимое преимущество рибоциклиба над палбоциклибом по ОВ продемонстрировано 1 непрямым сравнением, тогда как 7 других работ различных типов (исследования на основе данных реальной клинической практики, скорректированные непрямые сравнения и метаанализы), проводившие сравнение препаратов по данному критерию, различий не выявили.

В итоге следует признать, что на сегодняшний день нет убедительных свидетельств о превосходстве одного из ингибиторов CDK4/6 над другими. В условиях наличия существенных различий в популяциях пациентов и дизайне клинических исследований окончательное решение о предпочтительности конкретного препарата класса может быть принято только после проведения сравнительных РКИ или накопления достаточного объема данных о применении палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Breast. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
- Breastcancer.org. Metastatic Breast Cancer. Available at: <https://www.breastcancer.org/types/metastatic>.
- National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.
- Food and Drug Administration. Palbociclib (IBRANCE). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>.
- Food and Drug Administration. Ribociclib (Kisqali). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqali>.
- Food and Drug Administration. FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer>.
- Food and Drug Administration. FDA approves abemaciclib as initial therapy for HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-initial-therapy-hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer>.
- Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
- Johnston S., Martin M., Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;17:5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386(10):942–50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663
- Finn R.S., Boer K., Bondarenko I. et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2– advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treat* 2020;183(2):419–28. DOI: 10.1007/s10549-020-05755-7
- Finn R.S., Rugo H.S., Dieras V.C. et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL + LET) versus placebo plus letrozole (PBO + LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol* 2022;40(17 Suppl):LBA1003. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- The ASCO Post. Abemaciclib Plus AI in Postmenopausal Patients With Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Analysis From MONARCH 3. Available at: <https://ascopost.com/news/december-2023/abemaciclib-plus-ai-in-postmenopausal-patients-with-advanced-breast-cancer-final-overall-survival-analysis-from-monarch-3/>.
- Kahraman S., Erul E., Seyyar M. et al. Treatment efficacy of ribociclib or palbociclib plus letrozole in hormone receptor–positive/HER2–negative metastatic breast cancer. *Future Oncol* 2023;19(10):727–36. DOI: 10.2217/fon-2022-1287
- Cejuela M., Gil-Torralvo A., Castilla M.A. et al. Abemaciclib, palbociclib, and ribociclib in real-world data: A direct comparison of first-line treatment for endocrine-receptor-positive metastatic breast cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24(10):8488. DOI: 10.3390/ijms24108488
- Queiroz M.M., Sacardo K.P., Ribeiro M.F. et al. Real-world treatment outcomes in HR+ HER2– metastatic breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: Results from a reference center in Brazil. *Cancer Treat Res Commun* 2023;35:100683. DOI: 10.1016/j.ctarc.2023.100683
- Cabetas M.G.-T., Martinez P.L., Nacher I.J. et al. Real-world experience of palbociclib and ribociclib: Novel oral therapy in metastatic breast cancer. *Int J Clin Pharm* 2021;43(4):893–9. DOI: 10.1007/s11096-020-01193-z
- Buller W., Pallan L., Chu T., Khoja L. CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer, a comparison of toxicity and efficacy across agents in a real-world dataset. *J Oncol Pharm Pract* 2023;29(8):1825–35. DOI: 10.1177/10781552231163121
- Ganguly S., Mukherjee N., Mandal S. et al. Efficacy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with metastatic hormone positive breast cancer: A single institutional study from India. *Ecancermedicalscience* 2022;16:1450. DOI: 10.3332/ecancer.2022.1450
- Miron A.I., Anghel A.V., Barnonschi A.A. et al. Real-world outcomes of CDK4/6 inhibitors treatment in metastatic breast cancer in Romania. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(11):1938. DOI: 10.3390/diagnostics13111938
- Tremblay G., Chandiwan D., Dolph M. et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2– advanced breast cancer. *Cancer Manag Res* 2018;10:1319–27. DOI: 10.2147/CMAR.S163478
- Jhaveri K., O'Shaughnessy J., Fasching P. et al. Matching adjusted indirect comparison of PFS & OS comparing ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole as first-line treatment of HR+/HER2– ABC: Analysis based on updated PFS & final OS results of MONALEESA-2 & PALOMA-2. *Eur J Cancer* 2022;175(Suppl 1):2–3. DOI: 10.1016/S0959-8049(22)01353-3
- Zhao J.J., Fong K.Y., Chan Y.H. et al. Indirect treatment comparison of first-line CDK4/6-inhibitors in post-menopausal patients with HR+/HER2– metastatic breast cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(18):45–58. DOI: 10.3390/cancers15184558
- Ayyagari R., Tang D., Patterson-Lomba O. et al. Progression-free survival with first-line endocrine-based therapies among postmenopausal women with HR+/HER2– metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Clin Ther* 2018;40(4):628–39. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.03.004
- Zhang T., Feng F., Zhao W. et al. Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Oncotargets Ther* 2018;11:2647–56. DOI: 10.2147/OTT.S165681
- Giuliano M., Schettini F., Rognoni C. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor–positive, HER2–negative, metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1360–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6
- Petrelli F., Ghidini A., Pedersini R. et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: An adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):597–604. DOI: 10.1007/s10549-019-05133-y
- El Rassy E., Bakouny Z., Assi T., Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: Is there any difference? *Future Oncol* 2018;14(9):891–5. DOI: 10.2217/fon-2017-0532
- Xie N., Qin T., Ren W. et al. Efficacy and safety of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in HR+/HER2– advanced breast cancer. *Cancer Manag Res* 2020;12:4241–50. DOI: 10.2147/CMAR.S254365
- Liu S., Sun X., Xu X., Lin F. Comparison of endocrine therapies in hormone receptor–positive and human epidermal growth factor

- receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *J Breast Cancer* 2020;23(5):460–83. DOI: 10.4048/jbc.2020.23.e55
32. Liu Y., Wu J., Ji Z. et al. Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER2– metastatic or advanced breast cancer patients: A network meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):816. DOI: 10.1186/s12885-023-11322-2
33. Zeng N., Han J., Liu Z. et al. CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2– advanced or metastatic breast cancer: An updated network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3386. DOI: 10.3390/cancers15133386
34. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole *versus* letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
35. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев, И.И. Андреяшкина, Е.В. Артамонова, Л.В. Болотина, Е.И. Коваленко, Н.Н. Сисигина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev, I.I. Andreyashkina, E.V. Artamonova, L.V. Bolotina, E.I. Kovalenko, N.N. Sisigina: developing the research design, review of publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Н.Н. Сисигина / N.N. Sisigina: <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>

Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Конфликт интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Conflict of interest. The authors are responsible for the contents of the publication and editorial decisions. The authors declare no conflict of interest and confirm accuracy, independence and objectivity of the data presented in the publication.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-82-88>



Масталгия: современные тенденции и рекомендации

А.И. Беришвили¹, Т.А. Греян^{1, 2}, О.В. Зайцева², А.А. Пухов³

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

³АО «Аквирон»; Россия, 123112 Москва, Пресненская набережная, 8, стр. 1

Контакты: Александр Ильич Беришвили aberishvili@yandex.ru

Самым частым проявлением мастопатии является масталгия. До 70 % женщин, испытывающих боль в молочной железе, сообщают о значительном снижении качества жизни, но далеко не всем показана и подходит гормональная терапия. Ключевая задача врача при масталгии – объективно исключить рак и подобрать подходящие методы терапии боли. Первая линия помощи таким пациенткам может не включать лекарственные средства.

Цель работы – определить наиболее эффективные виды немедикаментозной поддержки пациенток с масталгией. Проведены поиск и изучение в отечественных и иностранных базах данных (PubMed, CyberLeninka, Elibrary, Google Scholar) публикаций, содержащих информацию о различных методах помощи при масталгии, возможностях коррекции данного синдрома. Выбор материала осуществлялся по ключевым словам «масталгия», «циклическая масталгия», «нециклическая масталгия».

Наглядная демонстрация отсутствия угрозы рака молочной железы по данным обследования и доступное объяснение данной информации пациентке могут снизить жалобы на масталгию без дополнительного лечения. Рекомендации по подбору бюстгалтера приносят значительное облегчение большинству женщин. В нормализации питания пользу могут принести сокращение потребления метилксантинов и жиров, достаточное потребление клетчатки и жидкости. Модификация рациона питания с использованием определенных нутриентов (индол-3-карбинола и транс-ресвератрола) может значительно улучшить качество жизни пациенток с масталгией. Релаксационные практики также демонстрируют положительный эффект на выраженность масталгии.

Большинству пациенток с масталгией можно помочь без применения лекарственных средств, если успокоить их в отношении онкориска, обратить их внимание на выбор хорошо сидящего и поддерживающего бюстгалтера, практики психоэмоциональной поддержки и модификацию рациона питания.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочных желез, масталгия, мастопатия, бюстгалтер, индол-3-карбинол, транс-ресвератрол

Для цитирования: Беришвили А.И., Греян Т.А., Зайцева О.В., Пухов А.А. Масталгия: современные тенденции и рекомендации. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):82–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-82-88>

Mastalgia: current trends and recommendations

A.I. Berishvili¹, T.A. Greyan^{1, 2}, O.V. Zaytseva², A.A. Pukhov³

¹Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

²Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

³LLC "Akvion"; Build. 1, 8 Presnenskaya Naberezhnaya, Moscow 123112, Russia

Contacts: Aleksandr Ilyich Berishvili aberishvili@yandex.ru

Mastalgia is the most common manifestation of mastopathy. Up to 70 % of women experiencing breast pain report a significant decrease in their quality of life; however, hormone therapy is not indicated and suitable for everyone.

The main aim of a clinician in this case is to exclude cancer and choose appropriate treatment to manage pain. First-line therapy for such patients may not necessarily include medications.

The aim of this work was to identify the most effective non-pharmacological treatments for patients with mastalgia. We conducted a search of publications assessing various methods of mastalgia management in both Russian and foreign databases (PubMed, CyberLeninka, Elibrary, Google Scholar). We used the following key words: "mastalgia", "cyclic mastalgia", and "non-cyclic mastalgia".

Visual demonstration of the fact the woman has no risk of breast cancer (after examination) and proper explanation can reduce complaints of mastalgia without any additional treatment. Recommendation to change a bra also brings a significant relief to the majority of women. Reduced consumption of methylxanthines and fats along with sufficient intake of fiber and liquid can be beneficial for patients. Dietary modifications with certain nutrients (such as indole-3-carbinol and trans-resveratrol) might significantly improve the quality of life of patients with mastalgia. Relaxation practices can also mitigate mastalgia.

Most patients with mastalgia can be managed without any medications if they are reassured about the absence of cancer risk, choose a well-fitting and supportive bra, have psychoemotional support, and modify their diet.

Keywords: benign breast dysplasia, mastalgia, mastopathy, bra, indole-3-carbinol, trans-resveratrol

For citation: Berishvili A.I., Greyan T.A., Zaytseva O.V., Pukhov A.A. Mastalgia: current trends and recommendations. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):82–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-82-88>

Введение

Наиболее распространенным заболеванием у женщин является доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) (синонимы: *мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия, фиброзно-кистозная болезнь*), которая встречается с частотой 30–80 %, чаще в возрасте 30–50 лет, реже – у женщин в постменопаузе. Заболеваемость снижается с возрастом и на ранних сроках беременности. Самым частым проявлением мастопатии является боль в молочной железе (масталгия, мастодиния), ухудшающая качество жизни женщин и часто приводящая к страху заболеть раком молочной железы [1]. Многие женщины, испытывающие боль в молочной железе, сообщают о снижении сексуальной активности (40 % женщин), физической активности (30 %), работоспособности (10 %). Однако, по статистике, только 30 % пациенток с масталгией обращаются за медицинской помощью [2].

Масталгия может быть циклической (с ухудшением перед менструацией) или нециклической (не зависящей от менструации). Циклическая боль в молочной железе проходит спонтанно у 20–30 % женщин, но имеет тенденцию к рецидиву у 60 % из них [1]. Нециклическая боль плохо поддается лечению, но имеет тенденцию к спонтанному разрешению у половины женщин. Чаще масталгия регистрируется среди женщин, имеющих высокий уровень стресса, депрессию, хроническую миалгию.

Ключевая задача врача при масталгии – объективно исключить рак и подобрать для пациентки подходящие методы терапии боли, улучшающие качество жизни. Помощь должна начинаться с изменения образа жизни, и большинству пациенток может не потребоваться назначение рецептурных препаратов. Немедикаментозная терапия включает снижение уровня тревоги, подбор удобного бюстгальтера, диету.

Точная этиология масталгии остается невыясненной [3]. Гормональная теория показывает связь заболевания с повышенным уровнем насыщенных жирных кислот и снижением уровня незаменимых жирных кислот, что делает эстрогеновые рецепторы (estrogen receptors, ER) более доступными при преобладании в тканях активного метаболита эстрогена 16 α -гидроксиэстрогена. Масталгия как проявление ДДМЖ требует дополнительной терапии, коррекции гормональной дисфункции, противовоспалительного лечения, в том числе применения определенных нутриентов, таких как транс-ресвератрол и индол-3-карбинол (I3C) [4].

Особенности болевого синдрома молочных желез

Доброкачественная дисплазия молочных желез включает большой спектр различных по этиологии, патогенезу, морфологии и клиническим проявлениям процессов. Максимальная заболеваемость ДДМЖ регистрируется в возрасте 40–44 лет, достигая частоты 200–400 случаев на 100 тыс. женщин в год, с последующим медленным снижением к 65 годам [5].

Отличительной особенностью структуры молочной железы является нечеткое различие между физиологическими и патологическими изменениями. Это связано с тем, что строение молочных желез отличается широкой вариабельностью в зависимости от ряда факторов: возраста, состояния репродуктивной системы, гормонального гомеостаза, периода менструального цикла и многих других.

Функционирование молочных желез зависит от адекватного соотношения в тканях молочной железы концентраций эстрадиола и прогестерона, которые зачастую превышают концентрации этих гормонов в сыворотке крови в 2–20 раз, что обусловлено в большей степени стероидогенезом, протекающим непосредственно

в тканях молочных желез. Нарушение этого соотношения имеет место у 2/3 больных и приводит к функциональным, а в последующем и к морфологическим перестройкам, причем решающую роль в возникновении патологических процессов играет не абсолютная, а относительная гиперэстрогения, а также гиперпролактинемия [6]. Под воздействием избыточной концентрации эстрогенов, преимущественного накопления 16 α -гидроксиэстрогена происходит пролиферация эпителия протоков, увеличение их длины и числа, возникают отек и гиперплазия внутридольковой соединительной ткани, что ведет к обструкции протоков и расширению альвеол с их трансформацией в кистозные полости, что и является ведущей причиной масталгии.

Циклическая боль в молочной железе связана с лютеиновой фазой менструального цикла и возникает за 1–2 нед до менструации по причине повышения уровня эстрогена, стимулирующего протоковые элементы молочной железы, при одновременном снижении стимуляции стромы прогестероном. Одновременное повышение уровня пролактина, вызывающее повышенную секрецию протоков, также способствует боли и отеку в этой фазе. Связь циклической масталгии с применением гормональной терапии, такой как пероральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия, с ее разрешением во время беременности или лактации и менопаузы также подтверждает ее гормональную этиологию. Боль обычно ощущается диффузно и двусторонне, с некоторой иррадиацией в плечо и подмышку. Возраст этих пациенток обычно составляет от 30 до 40 лет. Циклическая масталгия может спонтанно разрешаться у 22 % пациенток и сохраняться у 65 % пациенток после лечения [7].

Нециклическая боль в груди не связана с гормональной активностью, имеет различное происхождение: воспалительное, сосудистое, мышечное или опухолевое. Пациентки обычно старше, в возрасте от 40 до 50 лет или в перименопаузе. Симптоматика характеризуется периодической или постоянной болью, переменной ее локализацией, чаще односторонней. Маммарные причины включают кисты, мастит, растяжение связок Купера, травматический жировой некроз, синдром Мондора, диабетическую мастопатию и неоплазию, экстрамаммарные — реберный хондрит, опоясывающий герпес, ишемическую болезнь сердца, холецистит, пептическую язву. Нециклическая масталгия может пройти без лечения в 50 % случаев, однако лечению поддается сложно [8].

Некоторые другие причины, такие как употребление продуктов с высоким содержанием жиров, курение, употребление напитков с кофеином и использование некоторых лекарств (антидепрессантов, антибиотиков, антигистаминных препаратов), также связаны с масталгией, но их точная патофизиология неизвестна [3].

Роль акушера-гинеколога

В настоящее время, согласно приказу Минздрава РФ, скрининг заболеваний молочной железы и наблюдение доброкачественной патологии входят в обязанности акушера-гинеколога с учетом того, что молочная железа является частью репродуктивной системы женщины, и ее изменения неразрывно связаны с гормональными изменениями в женском организме, включая менструальный цикл и беременность. Патофизиология процессов, развивающихся в мио- и эндометрии, во многом идентична патогенетическим механизмам ДДМЖ. По данным литературы, патологические изменения в молочных железах встречаются у 76 % пациенток с эндометриоидными гетеротопиями. Частота развития узловых форм ДДМЖ у пациенток с эндометриозом варьирует от 29,6 до 38,5 %, частота развития диффузных форм ДДМЖ составляет примерно 66 %. Существует прямая корреляция между ДДМЖ и такими гинекологическими заболеваниями, как миома матки, эндометриоз и гиперплазия эндометрия: их совокупная распространенность у женщин с ДДМЖ превышает 90 %. Среди больных миомой матки мастопатия встречается в 86 % случаев [9].

Отсюда становится очевидной роль врача акушера-гинеколога в выявлении и правильном ведении данной патологии, что непосредственно вытекает из информированности врачей данного профиля о современных вариантах лечения масталгии.

Подходы к терапии масталгии

Лечение ДДМЖ в настоящее время комплексное и включает не только медикаментозную терапию, но и коррекцию рациона питания, изменение образа жизни, подбор бюстгальтера [10].

Психоэмоциональная поддержка. Исключение страхов пациентки по поводу связи боли и риска развития рака молочной железы, объяснение причин циклической масталгии, а также рекомендация методов психологической релаксации должны составлять первую линию помощи при масталгии. Фразеологизм «слово лечит» в случае масталгии имеет научное обоснование: наглядная демонстрация отсутствия угрожающих новообразований по данным обследования и объяснение этого пациентке в 22 % случаев улучшали симптоматику без какого-либо дополнительного лечения [11]. В исследованиях положительный эффект на выраженность масталгии продемонстрировали некоторые практики, такие как йога, прослушивание релаксирующих аудиозаписей, иглоукалывание, занятия в группах психологической поддержки для женщин [12, 13].

Подбор бюстгальтера. Одним из условий лечения масталгии является правильный подбор белья, а именно мягких бюстгальтеров без жесткого каркаса, с целью минимизации травматизации молочной железы и уменьшения растяжения связок Купера. В рекомендациях

по клинической практике по масталгии от Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) это условие ставится на одно из первых мест, поскольку индивидуально подобранный или спортивный бюстгальтер способствует снижению симптомов масталгии на 75–85 % [14]. Особенно он полезен женщинам с большими молочными железами. В рандомизированном исследовании с участием 200 пациенток с масталгией эффект от ношения спортивных бюстгалтеров в течение 12 нед был достоверно выше, чем в группе пациенток, принимавших даназол [15]. Оптимальный размер бюстгалтера при масталгии важно определять по профессиональным критериям подбора бюстгалтера, а не стандартным размерам, рекомендуемым производителем белья. По данным исследований, для пациенток с большими молочными железами оптимальный размер бюстгалтера был в среднем на 1 размер чашки больше и на 1 размер пояса бюстгалтера меньше, чем традиционно используемый в их гардеробе. При проведении измерений существенную погрешность измерений добавляет ширина сантиметровой ленты [16].

Нормализация рациона питания. При масталгии рекомендуется снизить потребление продуктов, содержащих метилксантины (в основном это содержащие кофеин продукты: кофе, энергетические напитки, чай, шоколад), поскольку метилксантины ингибируют фермент, гидролизующий циклический аденозинмонофосфат, и таким образом могут стимулировать клеточную пролиферацию, фиброзно-кистозные изменения в молочной железе и развитие масталгии. Однако практическая эффективность данной рекомендации может быть не столь однозначной. Так, в исследовании значительное снижение симптомов масталгии произошло у 85 % испытуемых, которые воздерживались от приема кофеина более 8 нед, но в 2 других исследованиях после 6 мес диеты без кофеина подобного эффекта не наблюдалось [14, 17].

Существенное влияние на метаболизм стероидных гормонов оказывают рацион питания и функционирование желудочно-кишечного тракта. Высокое потребление жиров влияет на масталгию, при этом в исследованиях установлено снижение симптомов масталгии при нормализации уровней холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности [17]. Потребление значительного количества жирных и мясных продуктов приводит к повышению активности эстрогенов в плазме крови, поскольку эстроген является стероидным гормоном, синтезируемым из липидов и жирных кислот [18]. Для уменьшения реабсорбции выведенных с желчью эстрогенов в кишечнике показано потребление достаточного количества (не менее 20 г) клетчатки и адекватного объема (1,5–2,0 л) жидкости в день. Учитывая значение функции печени в метаболизме гормонов, при масталгии ряду пациенток могут быть

показаны гепатопротекторы, гепатотропные, желчегонные препараты [19].

Нестероидные противовоспалительные препараты и гормональная терапия. Нестероидные противовоспалительные препараты в форме геля показали эффективность в 2 исследованиях с удовлетворительным уровнем доказательности, не продемонстрировав при этом заметных побочных эффектов, что делает их также препаратами выбора первой линии лечения масталгии [20].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, пациенткам с ДДМЖ с целью купирования болевого синдрома рекомендовано использование препаратов на основе микронизированного прогестерона, антигонадотропинов, а также антиэстрогенов в качестве второй линии терапии или при высоком риске развития рака молочной железы [10]. Однако наличие ряда побочных эффектов, традиционная для России гормонофобия со стороны женщин [21], а также вопросы комплаентности данной терапии ограничивают применение этих препаратов при ДДМЖ.

Индол-3-карбинол. Особое место в лечении масталгии принадлежит I3C — растительному нутриенту, включенному в клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению ДДМЖ.

Основу терапевтического эффекта I3C и его ключевого метаболита 3,3-дииндолилметана составляет антиэстрогенное и антипролиферативное действие. I3C уменьшает потенциал клеточной пролиферации, конкурируя с активными эстрогенами за связывание с ER и стимулируя образование 2-OHE1, метаболита эстрогена с антипролиферативными свойствами, через усиление экспрессии изоформы цитохрома P450 CYP1A1, гидроксилирующей эстрон [22]. I3C и 3,3-дииндолилметан также проявляют противовоспалительное действие, обусловленное снижением уровня интерлейкинов 1 β , что имеет значение в репрессии циклооксигеназы 2-го типа и синтеза провоспалительных простагландинов [23]. Рекомендуемая схема применения I3C при масталгии следующая: 200 мг 2 раза в день на протяжении 3–6 мес. На фоне применения нутриента установлено уменьшение (более чем на 2 балла по визуально-аналоговой шкале) либо полное исчезновение ощущения боли и нагрубания в молочных железах как через 3, так и через 6 мес лечения (80,2 и 84,4 % соответственно) [24]. В исследованиях также отмечено уменьшение интенсивности и длительности боли в молочных железах как у 60–78 % женщин репродуктивного возраста, так и среди 52–68 % женщин преклимактерического возраста [25–27].

Ресвератрол. Среди негормональных нутриентов в стратегии первой линии помощи при масталгии выделяется природный полифенол ресвератрол, обладающий уникальной способностью снижать и воспалительную, и ноцицептивную боль при пролонгированном

приеме. Биологически активный изомер ресвератрола транс-ресвератрол обладает плейотропными фармакологическими эффектами, положительно влияющими не только на ДДМЖ, но и на проявления масталгии [4].

Ресвератрол снижает индуцированную воспалением гипералгезию. Он подавляет активность циклооксигеназы 1-го и 2-го типа, уменьшая выработку простагландина Е2. При ноцицептивной боли ресвератрол снижает возбудимость периферических окончаний, модулируя передачу и генерацию потенциалов действия, а также подавляет синаптическую передачу импульсов путем ингибирования постсинаптических глутаматных и пресинаптических кальциевых рецепторов [28].

Структурное сходство с эстрадиолом позволяет ресвератролу связываться с ER при аффинности, существенно уступающей таковой эстрадиола. Ресвератрол взаимодействует с обоими типами ER, выступая при этом как антагонист ER α и агонист ER β , т. е. представляет собой истинный селективный модулятор ER. Аффинность ресвератрола к ER α в несколько раз выше, чем к ER β , характеристики эффекта дозозависимы: в высоких дозах ресвератрол выступает в качестве антагониста обоих типов рецепторов. В зависимости от присутствия ER α или ER β , а также от степени продукции эндогенных эстрогенов ресвератрол может проявлять не связанное с пролиферацией эстрогенное либо антиэстрогенное действие, сохраняя безопасность в отношении тканей с высокой экспрессией эстрогенов и их активных метаболитов [29]. Применительно к молочной железе следует особо отметить его антагонистическое влияние на ER α и обусловленный этим протективный эффект у женщин группы высокого риска развития рака молочной железы [30].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании прием ресвератрола существенно уменьшил боль, улучшил общее самочувствие и качество жизни пациенток [31]. Исследование онкопротективного потенциала транс-ресвератрола продемонстрировало снижение риска развития рака молочной железы в группе женщин с высоким и умеренным уровнем потребления ресвератрола (отношение шансов составило 0,39 и 0,50 соответственно) по сравнению с группой пациенток с низким уровнем его потребления [32].

Заключение

Масталгия является распространенной проблемой среди женщин. Этот симптом в значительной степени может игнорироваться как клиницистами, если исключен онкологический риск, так и пациентками, при-

выжими к тому, что боль стала нормой их жизни. Наиболее распространенными проблемами пациенток с масталгией являются страх перед раком и снижение качества жизни из-за боли. Большинству пациенток с масталгией можно помочь, если успокоить их в отношении онкориска, рекомендовать тщательный подход к подбору бюстгальтера, практики психоэмоциональной поддержки и модификацию рациона питания.

Важно понимать, что не всем пациенткам с масталгией необходима лекарственная терапия, однако эти пациентки нуждаются в профессиональной рекомендации и помощи. В тех случаях, когда женщина не хочет изменять свой рацион питания и пробовать релаксационные практики, стоит обратить ее внимание на возможность ношения хорошо сидящего и поддерживающего бюстгальтера, а также применение некоторых нутриентов, таких как индол-3-карбинол и ресвератрол.

Сочетание транс-ресвератрола с индол-3-карбинолом открывает новые возможности в лечении масталгии за счет модулирования активности ER. Двойной эффект данной комбинации может приводить к более выраженному подавлению избыточной пролиферации и профилактике заболеваний молочной железы. Синергизм свойств этих растительных экстрактов модулирует эстроген-независимые пути пролиферации и воспаления, лежащие в основе масталгии, снижает и воспалительную, и ноцицептивную боль. Комбинирование данных нутриентов позволяет ожидать улучшения симптоматики при масталгии.

В настоящее время в РФ зарегистрирована и успешно применяется биологически активная добавка «Имастон» (АО «Аквион», Россия), содержащая 200 мг I3C и 60 мг транс-ресвератрола в одной таблетке. Спектр применения данного препарата включает ряд заболеваний, связанных с избыточной пролиферацией, но особенно хорошо «Имастон» себя зарекомендовал при масталгии, ассоциированной с ДДМЖ. Применение данного препарата обосновано в качестве мероприятий первой линии немедикаментозной помощи при масталгии, а также при невозможности применения гормональной терапии (наличии у пациентки гормонофобии, противопоказаний). Схема применения «Имастона» предполагает прием 1 таблетки 2 раза в день в течение 3–6 мес с возможными повторными курсами терапии. Препарат позволяет улучшить качество жизни пациенток с масталгией.

Таким образом, с учетом частоты ДДМЖ и влияния на качество жизни женщин трудно переоценить значение комплексной терапии данной патологии, в которой важную роль играют изменение образа жизни, подбор бюстгальтера и коррекция рациона питания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S. Benign breast disease in women. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116(33–34):565–74. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565
2. Scurr J., Hedger W., Morris P., Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J* 2014;20(5):508–13. DOI: 10.1111/tbj.12305
3. Tahir M.T., Shamsudeen S. Mastalgia. StatPearls Publishing, 2022.
4. Кузнецова И.В. Растительные средства как способ лечения доброкачественной патологии и профилактики злокачественных новообразований молочной железы. *Медицинский алфавит* 2022;(24):31–7. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-24-31-37
Kuznetsova I.V. Herbal remedies as a way to treat benign pathology and prevent malignant neoplasms of the mammary gland. *Meditsinskiy alfavit* = Medical Alphabet 2022;(24):31–7. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-24-31-37
5. Рожкова Н.И., Зирияходжаев А., Бурдина И.И. и др. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 272 с.
Rozhkova N.I., Zikiryakhodzhaev A., Burdina I.I. et al. Benign diseases of the mammary gland. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 272 p. (In Russ.).
6. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Mammology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.).
7. Kumar S., Rai R., Das V. et al. Visual analogue scale for assessing breast nodularity in non-discrete lumpy breasts: The Lucknow–Cardiff breast nodularity scale. *Breast* 2020;19(3):238–42. DOI: 10.1016/j.breast.2010.02.002
8. Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity. In: *Benign Disorders and Disease of the Breast*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. Pp. 107–138.
9. Тагиева Т.Т. Факторы риска развития заболеваний молочных желез. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007;18(3):68–73.
Tagieva T.T. Risk factors for the development of breast diseases. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN* = Bulletin of the Russian Oncology Research Center named after N.N. Blokhin RAMS 2007;18(3):68–73. (In Russ.).
10. Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
Clinical recommendations “Benign breast dysplasia”. Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.).
11. Wisbey J.R., Kumar S., Mansel R.E. et al. Natural history of breast pain. *Lancet* 1983;2:672–4.
12. Summaya S., Aun A. Mastalgia: Psychological intervention and its impact on quality of life. *Int J Curr Res* 2017;9:47985–7.
13. Murshid K. A review of mastalgia in patients with fibrocystic breast changes and the non-surgical treatment options. *J Taibah University Med Sci* 2011;6:1–18. DOI: 10.1016/S1658-3612(11)70151-2
14. SOGC Clinical Practice Guidelines. Guidelines for Mastalgia. Number 170, January 2006.
15. Hadi M.S. Sports brassiere: Is it a solution for mastalgia? *Breast* 2000;6(6):407–9. DOI: 10.1046/j.1524-4741.2000.20018.x
16. White J., Scurr J. Evaluation of professional bra fitting criteria for bra selection and fitting in the UK. *Ergonomics* 2012;55(6):704–11. DOI: 10.1080/00140139.2011.647096
17. Hafiz S.P., Barnes N.L.P., Kirwan C.C. Clinical management of idiopathic mastalgia: A systematic review. *J Prim Health* 2018;10(4):312–23. DOI: 10.1071/HC18026
18. Iddon J., Dixon M.J. ABC of Breast Diseases. 4th edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012.
19. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с.
Clinical Recommendations. Obstetrics and Gynecology. Ed. by V.N. Serov, G.T. Sukhikh. 4th edn., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 1024 p. (In Russ.).
20. Ngô C., Seror J., Chabbert-Buffet N. Breast pain: Recommendations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015;44(10):938–46. DOI: 10.1016/j.jgyn.2015.09.039
21. Роговская С.И., Радзинский В.Е., Ледина А.В. Российские женщины между онконебрежностью и онкофобией в проекте «Онкопатруль». *Здоровье и образование в XXI веке* 2017;19(12):52–7.
Rogovskaya S.I., Radzinskiy V.E., Ledina A.V. Russian women between cancer carelessness and cancer phobia in the “Oncopatrol” project. *Zdorovye i obrazovanie v XXI veke* = Health and Education in the 21st Century 2017;19(12):52–7. (In Russ.).
22. Williams D.E. Indoles derived from glucobrassicin: Cancer chemoprevention by indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane. *Front Nutr* 2021;8:734334. DOI: 10.3389/fnut.2021.734334
23. Wang T.T.Y., Pham Q., Kim Y.S. Elucidating the role of CD 84 and AHR in modulation of LPS-induced cytokines production by cruciferous vegetable-derived compounds indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane. *Int J Mol Sci* 2018;19(2):339. DOI: 10.3390/ijms19020339
24. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В. и др. Индолкарбинол — метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. *Акушерство и гинекология* 2013;(7):56–63.
Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V. et al. Indolecarbinol is a method of multi-target therapy for cyclic mastodynia. *Akusherstvo i ginekologiya* = Obstetrics and Gynecology 2013;(7):56–63. (In Russ.).
25. Хияева В.А. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. *Медицинский совет* 2019;(13):154–8.
Khiyeva V.A. Experience with the use of indolecarbinol for mastopathy. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2019;(13):154–8. (In Russ.).
26. Зулкарнаева Э.Т., Хакимова Р.Х., Лапан Е.И., Благодетев И.Л. Индинол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2008;(3):50–5. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-154-158
Zulkarnaeva E.T., Khakimova R.Kh., Lapan E.I., Blagodetev I.L. Indinol-3-carbinol in the treatment of benign breast diseases. *Opekholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2008;(3):50–5. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-154-158
27. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Складановская Т.В. и др. Современные возможности лечения масталгии на фоне мастопатии. *Лекарственный вестник* 2018;3(71):30–2.
Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Skladanovskaya T.V. et al. Modern possibilities for the treatment of mastalgia against the background of mastopathy. *Lekarstvennyy vestnik* = Drug Bulletin 2018;3(71):30–2. (In Russ.).
28. Takeda M., Takehana S., Sekiguchi K. et al. Modulatory mechanism of nociceptive neuronal activity by dietary constituent resveratrol. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):1702. DOI: 10.3390/ijms17101702
29. Qasem R.J. The estrogenic activity of resveratrol: A comprehensive review of *in vitro* and *in vivo* evidence and the potential for endocrine disruption. *Crit Rev Toxicol* 2020;50(5):439–62. DOI: 10.1080/10408444.2020.1762538
30. Zhu W., Qin W., Zhang K. et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer* 2012;64(3):393–400. DOI: 10.1080/01635581.2012.654926
31. Wong R.H., Evans H.M., Howe P.R.C. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. *Menopause* 2017;24(8):916–22. DOI: 10.1097/GME.0000000000000861
32. Levi F., Pasche C., Lucchini F. et al. Resveratrol and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2005;14(2):139–42. DOI: 10.1097/00008469-200504000-00009

Вклад авторов

А.И. Беришвили: разработка дизайна статьи, написание и научное редактирование статьи;

Т.А. Греян, О.В. Зайцева: обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Пухов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.I. Berishvili: development of article design, writing and scientific editing of the article;

T.A. Greyan, O.V. Zaytseva: review of publications on the topic of the article;

A.A. Pukhov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Беришвили / A.I. Berishvili: <https://orcid.org/0000-0002-0565-3997>

Т.А. Греян / T.A. Greyan: <https://orcid.org/0000-0003-4118-3002>

А.А. Пухов / A.A. Pukhov: <https://orcid.org/0009-0003-6850-5216>

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/10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103>

Эскалация адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: кому, когда и зачем?

И. В. Колядина*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4***Контакты:** Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

В настоящем обзоре представлена эволюция адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы, описан феномен позднего рецидивирования и дано клиническое обоснование для проведения эскалации лечения, проанализированы ключевые этапы метастатического каскада и дано научное обоснование внедрения ингибиторов CDK4/6 в адъювантные режимы терапии. Представлены основные результаты 2 крупных рандомизированных исследований терапии с включением абемациклиба (MonarchE) и рибозициклиба (NATALEE) у больных с ранними стадиями гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы, оценены онкологические результаты эскалации лечения и безопасность терапии.

Ключевые слова: гормонозависимый рак молочной железы, адъювантная эндокринотерапия, ингибиторы CDK4/6, абемациклиб, рибозициклиб, эскалация лечения, метастатический каскад, феномен позднего рецидивирования, по-
коющиеся опухолевые клетки

Для цитирования: Колядина И. В. Эскалация адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: кому, когда и зачем? Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1): 89–103. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103>

Escalation of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer: to whom, when and why?

I. V. Kolyadina*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia; V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia***Contacts:** Irina Vladimirovna Kolyadina irinakolyadina@yandex.com

This review presents the evolution of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer, describes late relapse phenomenon, provides clinical rationale for escalation of treatment, analyzes the key stages of the metastatic cascade, and provides a scientific rationale for the introduction of CDK4/6 inhibitors into adjuvant treatment regimens. The main results of two large randomized studies of therapy including abemaciclib (MonarchE) and ribociclib (NATALEE) in patients with early stages of hormone-dependent HER2-negative breast cancer are presented; the oncological results of escalation of treatment and the safety of therapy are assessed.

Keywords: hormone-dependent breast cancer, adjuvant endocrine therapy, CDK4/6 inhibitors, abemaciclib, ribociclib, escalation of treatment, metastatic cascade, late relapse phenomenon, dormant cancer cells

For citation: Kolyadina I.V. Escalation of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer: to whom, when and why? Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):89–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-89-103>

Введение

История адъювантной эндокринотерапии (ЭТ) раннего рака молочной железы (РМЖ) насчитывает множество десятилетий, при этом интерес к данному направлению противоопухолевого лечения неуклонно растет с каждым годом [1]. Несмотря на всю изученность механизма действия эндокринных агентов и разработку современных стандартов адъювантной ЭТ РМЖ, пул вопросов, касающихся выбора лекарственного препарата, длительности его применения, необходимости эскалации терапии и развития эндокрино-резистентности, остается весомым [1].

Эволюция адъювантной эндокринотерапии у пациентов с ранним гормонозависимым раком молочной железы

Старт ЭТ как ключевого патогенетического метода лечения гормонозависимого (HR+) РМЖ произошел в 1882 г. после сообщения Т. Nunn о регрессе опухоли после удаления яичников у пременопаузальной больной РМЖ. С этого периода до конца XIX века было представлено еще несколько сообщений о терапевтической роли овариэктомии у пациенток с ранними и распространенными стадиями РМЖ [1, 2].

Открытие рецепторов эстрогенов (estrogene receptors, ER) и появление тамоксифена как первого таргетного препарата для лечения HR+ РМЖ привели к серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки роли адъювантной ЭТ у пациенток с ранними стадиями заболевания [1, 3].

Первым этапом было показано преимущество 2-летней адъювантной ЭТ тамоксифеном в дозе 10 мг по сравнению с плацебо, выразившееся в значимом снижении риска рецидива и смерти на 36 % [3]. В последующем РКИ NSABP B-14 было продемонстрировано преимущество 5-летней ЭТ тамоксифеном в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо у пациенток с HR+ РМЖ без поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ): к 15-летнему периоду наблюдения показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) составили 78 % против 65 % ($p < 0,0001$), а общей выживаемости (ОВ) – 71 % против 65 % ($p = 0,0008$) в пользу адъювантной ЭТ [4]. Следует отметить, что эффект тамоксифена не зависел от возраста и менопаузального статуса женщин, а также уровня экспрессии ER [1, 3, 4].

Адъювантная ЭТ тамоксифеном в дозе 20 мг/сут стала «золотым стандартом» лечения раннего РМЖ после представления в 2011 г. результатов метаанализа Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) с включением 20 РКИ (21 457 пациентов):

при ER+ РМЖ ($n = 10\,645$) 5-летняя адъювантная терапия тамоксифеном в сравнении с ее отсутствием существенно снижала риск рецидива в первые 10 лет после операции (на 47 % в срок 0–5 лет и на 32 % в срок 5–10 лет, $p < 0,00001$), но не имела значимого преимущества после 10-летнего периода наблюдения [1, 5]. Причем эффект тамоксифена в снижении риска рецидива был подтвержден вне зависимости от уровня экспрессии ER (низкий/высокий), наличия/отсутствия экспрессии рецепторов прогестерона, возраста, статуса ЛУ и применения химиотерапии (ХТ). Крайне важно, что значимое снижение риска смерти было отмечено в течение всего 15-летнего периода после радикального лечения: на 29 % в срок 0–4 года, на 34 % в срок 5–10 лет и на 32 % спустя 10 лет наблюдения. У пациенток с ER-отрицательным статусом значимого преимущества адъювантной терапии тамоксифеном не отмечено в отношении снижения как риска рецидива, так и риска смерти [5].

Следующей ступенью эволюции лечения раннего HR+ РМЖ стало появление II класса эндокринных агентов и, как следствие, проведение многочисленных РКИ по прямому сравнению эффективности ингибиторов ароматазы (ИА) – анастрозола, летрозоло, эксеместана – и тамоксифена [1, 6]. Представленный EBCTCG в 2015 г. метаанализ с включением 31 920 женщин в менопаузе позволил оценить эффективность существующих режимов адъювантной ЭТ, поскольку состоял из 3 разных групп исследований: 1) группа А, оценка эффективности и безопасности 5-летней адъювантной терапии ИА в сравнении с 5-летней терапией тамоксифеном; 2) группа В, сравнение 5-летней терапии ИА и последовательного режима лечения тамоксифеном в течение 2–3 лет, а затем ИА до 5 лет; 3) группа С, сравнение последовательного режима лечения тамоксифеном в течение 2–3 лет, а затем ИА до 5 лет и терапии тамоксифеном в течение 5 лет [6].

Оценка в группе А (5 лет терапии ИА против 5 лет терапии тамоксифеном; 9885 пациенток в менопаузе) показала значимое преимущество ИА перед тамоксифеном в первый год после операции и в срок до 5 лет (снижение риска рецидива на 36 и 20 % соответственно), 10-летняя частота всех рецидивов составила 19,1 % против 22,7 %, $\Delta 3,6$ %, $p < 0,00001$. Отмечено также преимущество ИА перед тамоксифеном в отношении снижения риска развития отдаленных метастазов (на 14 %), локальных рецидивов (на 26 %) и контрлатерального РМЖ (на 38 %). ЭТ ИА по сравнению с тамоксифеном привела к значимому снижению риска смерти от РМЖ на 15 % (10-летняя частота смерти – 14,2 %

против 12,1 %, ▲2,1 %, $p = 0,009$) и снижению риска смерти от любой причины на 11 % (10-летняя частота всех смертей – 24 % против 21,3 %, ▲2,7 %, $p = 0,01$). По сравнению с тамоксифеном у пациенток на фоне терапии ИА реже отмечалось развитие рака эндометрия (10-летняя частота – 0,4 % против 1,2 %, отношение рисков (ОР) 0,33), но наблюдалось больше костных переломов (5-летняя частота – 8,2 % против 5,5 %, ОР 1,42) [6].

В группе В (терапия ИА в течение 5 лет против последовательного режима лечения тамоксифеном в течение 2–3 лет, а затем ИА до 5 лет; 12 799 пациенток) результаты оказались несколько другими: значимые различия в снижении риска рецидива в пользу 5-летней терапии ИА имели пациентки только в первый год после операции (снижение риска рецидива на 26 %), далее в период 2–4 года и спустя 5 лет результаты лечения были схожими и не достигали статистически значимых различий в отношении не только безрецидивной, но и онкоспецифической выживаемости. Таким образом, режим «переключения» с тамоксифена на ИА оказался равноэффективен режиму 5-летней терапии ИА, но при этом имел более благоприятный профиль безопасности лечения [6].

Анализ группы С (последовательный режим лечения тамоксифеном в течение 2–3 лет, а затем ИА до 5 лет против терапии тамоксифеном в течение 5 лет; 11 798 пациенток) продемонстрировал эффективность последовательного режима «переключения» по сравнению с 5-летней терапией тамоксифеном по всем изученным параметрам. Так, режимы с ИА показали значимое снижение риска рецидива на 18 % (10-летняя частота рецидивов – 17 % против 19 %, ▲2 %, $p = 0,0001$), а также снижение риска смерти от РМЖ на 16 % (10-летняя частота смерти – 8,7 % против 10 %, ▲1,5 %, $p = 0,01$) и снижение риска смерти от любой причины на 18 % (10-летняя частота всех смертей – 14,6 % против 17,5 %, ▲2,9 %, $p = 0,0002$) [6].

Таким образом, результаты данного метаанализа EBTCG демонстрируют преимущество использования у больных в менопаузе режимов с ИА; 5-летняя терапия ИА существенно превосходит по эффективности 5-летнюю терапию тамоксифеном, а последовательный режим «тамоксифен 2–3 года → ИА до 5 лет» может быть хорошей альтернативой 5-летней терапии ИА, сочетая высокую эффективность лечения и благоприятный профиль безопасности [6].

Поиск оптимального режима адъювантной ЭТ у больных в менопаузе привел к осознанию важной терапевтической роли овариальной супрессии (ОС) в данной когорте пациенток [7, 8]. Объединенный анализ крупных РКИ III фазы TEXT/SOFT показал лучшие долгосрочные результаты адъювантной ЭТ с ИА и ОС у пациенток высокого риска рецидива [7]. В анализ были включены пременопаузальные женщины

($n = 4891$), получившие адъювантную ЭТ тамоксифеном, тамоксифеном с ОС и эксеместаном с ОС – в исследовании SOFT; тамоксифеном с ОС, эксеместаном с ОС – в исследовании TEXT. Факторами стратификации в обоих исследованиях были проведение ХТ и статус регионарных ЛУ.

Анализ результатов показал схожие данные: в исследовании SOFT у пациенток, получивших ХТ, максимальные показатели 8-летней выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) достигли 86,2 % (при терапии ИА с ОС) по сравнению с тамоксифеном (81 %) и тамоксифеном с ОС (80,3 %). Аналогичные результаты были получены и в исследовании TEXT: 8-летняя ВБОМ достигла 90 % при терапии ИА с ОС против 84,9 % при применении тамоксифена с ОС. Следует отметить, что в группе больных с проведением ХТ преобладали пациентки с наличием факторов неблагоприятного прогноза, а именно пациентки молодого возраста (до 40 лет), пациентки с поражением регионарных ЛУ, соответствующим статусу N1 и N2, размером опухоли $\geq T2$, низкой (<20 %) экспрессией рецепторов прогестерона, степенью злокачественности опухоли G3 (27 %), а также уровнем Ki-67 ≥ 20 %. В противоположность этому, пациентки без ХТ (не имеющие вышеперечисленных факторов неблагоприятного прогноза) имели высокие и схожие показатели 8-летней ВБОМ при всех режимах адъювантной ЭТ: в исследовании TEXT – 96,5 % (тамоксифен с ОС) против 97,4 % (ИА с ОС); в исследовании SOFT – 98 % (тамоксифен) против 98,3 % (тамоксифен с ОС) против 99,3 % (ИА с ОС) [7].

Заслуживают внимания и результаты еще одного крупного РКИ III фазы ASTRRA по оценке роли добавления ОС к тамоксифену у пременопаузальных больных моложе 45 лет [8, 9]. В исследование было включено 1483 больных HR+ РМЖ I–III стадии после локального лечения и ХТ, которые были рандомизированы 1:1 в группы: тамоксифен 5 лет против тамоксифен 5 лет + гозерелин в течение 2 лет. При медиане наблюдения 106 мес показатели 8-летней БРВ были значимо выше у пациенток с ОС (85,4 % против 80,2 %), снижение риска рецидива достигло 33 %; при этом существенных различий в показателях ОВ не было отмечено: 8-летняя ОВ составила 96,5 % (тамоксифен с ОС) против 95,3 % (тамоксифен). При подгрупповом анализе преимущество от ОС не имели пациентки с размером опухоли до 2,0 см (pT1), а также со степенью злокачественности G₁, что говорит об отсутствии клинической пользы от выключения яичников у пременопаузальных пациенток низкого риска рецидива [8, 9].

Полученные результаты имеют высокий практический интерес, поскольку позволяют проводить научно-обоснованную селекцию пременопаузальных пациенток на группы низкого риска рецидива,

для которой достаточно ЭТ тамоксифеном, умеренного риска, имеющую преимущество от добавления ОС к ЭТ тамоксифеном, и высокого риска рецидива, для которой эскалация адъювантной ЭТ максимально выигрышна, а применение режима ИА с ОС обеспечивает лучшие долгосрочные результаты [7–10].

Феномен позднего рецидивирования при гормонозависимом HER2-отрицательном раке молочной железы и клиническое обоснование пролонгации адъювантной эндокринотерапии

Анализ долгосрочных результатов лечения пациенток с ранним HR+ РМЖ демонстрирует весьма нетривиальные данные: с увеличением времени наблюдения за пациентками наблюдается драматический рост частоты отдаленных рецидивов и смерти от прогрессирования заболевания, достигающей пика через 5–20 лет после первичного лечения [11]. Данный феномен имеет место при всех стадиях РМЖ, достигая максимума у больных с пораженными ЛУ (рис. 1). Поэтому вполне логична была идея об изучении эффективности пролонгации режимов адъювантной ЭТ с 5 до 7–10 лет [11].

Эффективность продленной до 10 лет терапии тамоксифеном подтверждена в 2 крупных РКИ (ATLAS, aTToM) с весьма схожими результатами [12, 13]. Так, в РКИ ATLAS с включением 12 894 пациенток с ранними стадиями ER+ РМЖ продление до 10 лет адъювантной ЭТ тамоксифеном по сравнению со стандартным режимом (5 лет) показало значимое снижение частоты рецидивов в течение 5–14 лет (21,4 % против 25,1 %, $p = 0,002$), а также значимое снижение частоты смерти от прогрессирования заболевания (12,2 % против 15 %, $p = 0,01$). Крайне важно, что преимущество

от продленного режима ЭТ имели все пациентки вне зависимости от возраста, менопаузального статуса и стадии заболевания, при этом максимальное преимущество реализовалось в долгосрочной перспективе (спустя 10 лет) [12].

По данным второго РКИ, aTToM, 10-летняя адъювантная ЭТ тамоксифеном по сравнению со стандартным режимом (5 лет) обеспечивала значимое снижение риска рецидива (с максимальным эффектом на 25 % в период ≥ 10 лет наблюдения) ($p = 0,003$), а также снижение риска смерти от РМЖ на 14 % в аналогичный период наблюдения [13].

Следует понимать, что пролонгация лечения с целью получения максимальных онкологических результатов чревата усилением его токсичности, которая тщательно изучена в исследованиях ATLAS и aTToM [12, 13]. По данным исследования ATLAS, продление терапии тамоксифеном до 10 лет ассоциировалось с повышением риска развития тромбоэмболий (ОР 1,87; $p = 0,01$) и рака эндометрия (ОР 1,74; $p = 0,0002$) [12]. Аналогичные данные отмечены и в исследовании aTToM: авторы сообщили о значимом увеличении частоты развития рака эндометрия (102 случая в группе 10-летней терапии против 45 случаев в группе контроля; ОР 2,2; $p < 0,0001$) [13]. Таким образом, при выборе продленного режима адъювантной ЭТ в рутинной практике (тамоксифен 10 лет) следует учитывать не только абсолютную онкологическую пользу, выражающуюся в снижении риска рецидива и смерти от РМЖ вне зависимости от стадии заболевания, но и потенциальный риск развития рака эндометрия и тромбоэмболий [1, 12, 13].

Идея о продлении адъювантной ЭТ ИА у пациенток в менопаузе была навеяна ранее представленными положительными результатами метаанализа EBCTCG,

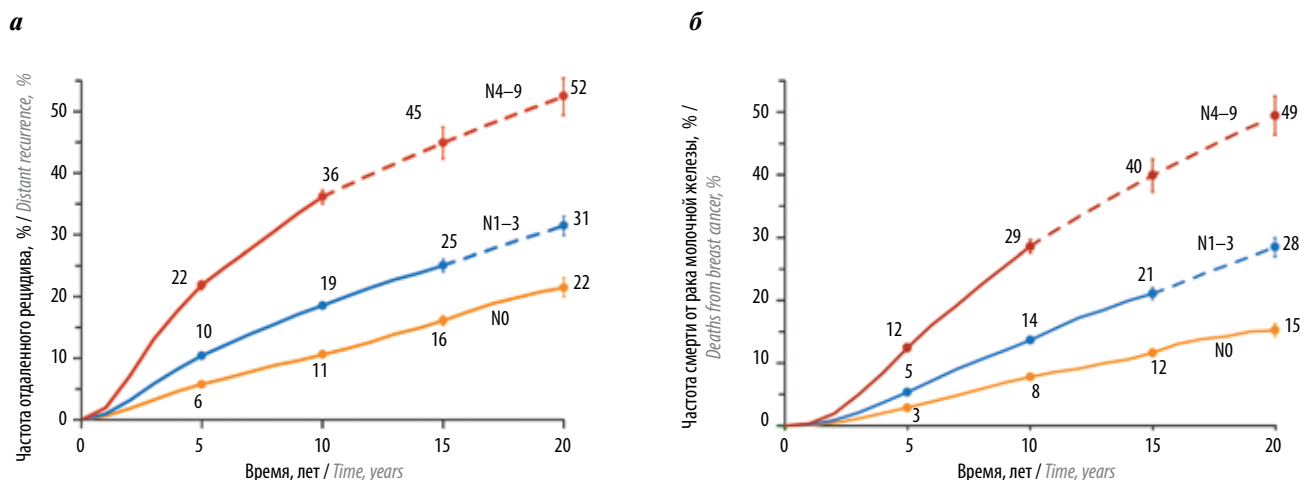


Рис. 1. Частота отдаленного рецидива (а) и смерти от рака молочной железы (б) в различные периоды наблюдения в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов [11]

Fig. 1. The rate of distant recurrence (a) and death from breast cancer (б) during different periods of observation depending on the status of regional lymph nodes [11]

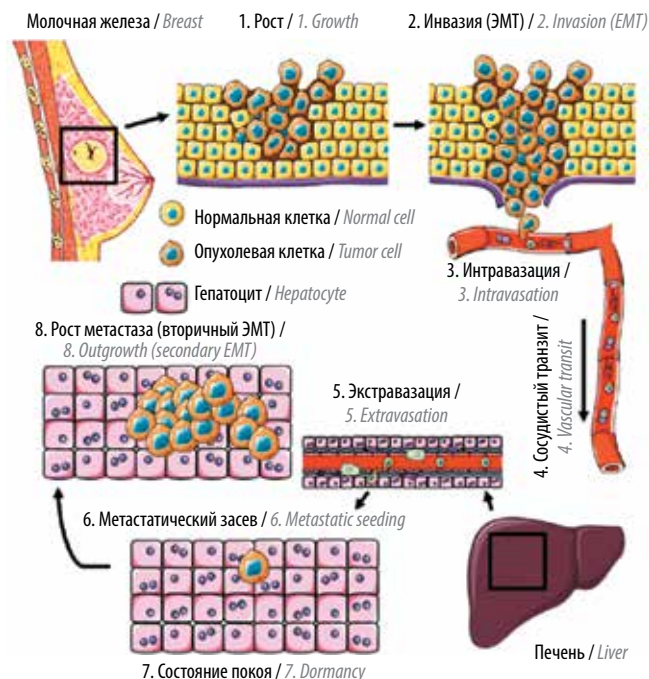


Рис. 2. Ключевые этапы метастатического каскада при раке молочной железы на примере метастазирования в печень (схематично) [16]. ЭМТ – эпителиально-мезенхимальный переход

Fig. 2. Key stages of the metastatic cascade in breast cancer using the example of metastasis to the liver (schematically) [16]. EMT – epithelial-mesenchymal transition

демонстрирующего преимущество использования у больных в менопаузе 5-летних режимов адъювантной ЭТ с ИА [6]. Восемь крупных РКИ (MA 17, ABCSG 6a, NSABP-33, NSABP-42, DATA, LATER, IDEAL, MA 17R) с различными продленными режимами (5-летняя терапия ИА против плацебо после окончания 5-летней терапии тамоксифеном ± ИА/6 или 3 года ИА после 5-летней терапии тамоксифеном ± ИА/5 против 2,5 года ИА после 5-летней терапии тамоксифеном ± ИА) были включены в метаанализ ($n = 17\,190$) по изучению эффективности и безопасности пролонгации адъювантной терапии ИА у больных ранним РМЖ [14]. Как отдельно в каждом из данных исследований, так и суммарно в метаанализе было отмечено, что для всех пациенток в менопаузе пролонгация лечения ИА не приносит дополнительной клинической пользы в отношении как БРВ (ОР 1,049; $p = 0,435$), так и ОВ (ОР 1,033; $p = 0,560$), но чревата усилением токсичности – значимо большей частотой развития остеопороза, артралгии и миалгии, а также приливов [14].

Однако, в отличие от общей группы, пациентки с пораженными ЛУ (статус N+) имели достоверно значимое преимущество от пролонгации терапии ИА: при поражении от 1 до 3 ЛУ (статус pN1) снижение относительного риска рецидива и смерти за счет дополнительной терапии ИА достигло 26 % (абсолютное 5-летнее преимущество в выживаемости составило 3,8 %, $p = 0,00003$), а при поражении ≥ 4 ЛУ – 29 % (абсолютное 5-летнее преимущество составило 7,7 %) в пользу пролонгации лечения [14, 15].

Таким образом, поражение регионарных ЛУ остается значимым прогностическим фактором при HR+HER2-отрицательном (HER2–) РМЖ, обеспечивающим высокий риск рецидива не только в первые годы после радикального лечения, но и спустя 5–20 лет после операции [1, 11]. Эскалация лечения путем продления адъювантной ЭТ до 7–10 лет является оправданной именно в данной подгруппе больных, обеспечивая более высокие показатели выживаемости. Тщательная оценка баланса риска и пользы от пролонгации лечения позволит не только достичь максимальных онкологических результатов, но и избежать неоправданной токсичности лечения у больных с ранними стадиями РМЖ [12–14].

Метастатический каскад как биологический феномен и научное обоснование внедрения ингибиторов CDK4/6 в адъювантные режимы лечения раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы

В основе развития отдаленного рецидива заболевания лежит серия важных последовательных биологических событий, позволяющих опухолевым клеткам мигрировать из первичного опухолевого ложа в сосудистое русло, диссеминировать в органы и ткани и дать рост новым опухолевым очагам за пределами первичной опухоли [16]. Этапы метастазирования (метастатического каскада) можно схематично представить в виде следующих последовательно чередующихся событий: активное деление клеток и рост первичной опухоли → первый эпителиально-мезенхимальный переход, инвазия опухолевых клеток через базальную мембрану в сосудистое русло → циркуляция опухолевых эмболов (опухолевых клеток в комплексе с тромбоцитами, покрытых фибрином) и выживание их в сосудистом русле → адгезия опухолевого эмбола в стенке сосуда с экстравазацией в стенку органа-мишени → обратный эпителиально-мезенхимальный переход и уход в состояние покоя (dormancy) → выход клеток из фазы покоя и старт деления (этап микрометастазов) → активное деление клеток и клиническая манифестация макрометастаза → вторичный эпителиально-мезенхимальный переход и ре-диссеминация в новые органы-мишени (рис. 2) [16].

Как становится понятным из биологии метастатического каскада, лекарственная терапия раннего РМЖ направлена на подавление роста опухолевых клеток в первичном опухолевом очаге и микрометастазах, существующих уже на момент первичной диагностики заболевания [16]. Ключевые точки приложения ХТ и ЭТ схожи, однако характер противоопухолевого воздействия различен; так, при цитостатической ХТ

происходит разрушение активно делящихся клеток первичной опухоли (при проведении терапии на неоадъювантном этапе), регионарных микро- и макрометастазов, и главное, отдаленных микрометастазов (при проведении терапии на неоадъювантном и адъювантном этапах). В отличие от нее, ЭТ предотвращает деление гормоночувствительных опухолевых клеток за счет блокады ключевого ER-зависимого сигнального пути (при терапии тамоксифеном — путем конкурентного захвата рецепторов; при ИА — путем блокады фермента, осуществляющего превращение андрогенов в эстрогены), результатом чего становится старение и гибель опухолевого пула путем апоптоза. Однако остается пул опухолевых клеток в фазе покоя (dormancy/dormant cells), которые и обеспечивают в дальнейшем развитие поздних рецидивов. Таким образом, активное лечение уже имеющихся микрометастазов, предотвращение деления и гибель покоящихся клеток являются ключевыми целями эскалации лечения при раннем РМЖ [1, 16, 17].

Успехи терапии распространенного HR+ HER2—РМЖ с использованием комбинированных режимов с ингибиторами CDK4/6 (рибоциклибом, абемациклибом, палбоциклибом) привели к осознанию целесообразности включения данного класса препаратов и в лечение ранних стадий заболевания [18–22]. По факту терапевтические цели в терапии метастатического и раннего РМЖ высокого риска рецидива весьма схожи: элиминация существующего метастатического пула клеток и профилактика ре-диссеминации, только при раннем РМЖ речь идет о воздействии на уже существующие микрометастазы, а при распространенных стадиях — на макрометастазы (те же микрометастазы, которые достигли клинических размеров для их обнаружения) [16–22].

В основе механизма противоопухолевого воздействия ингибиторов CDK4/6 лежит ингибирование комплекса циклинзависимой киназы 4-го типа и циклина D, что приводит к предотвращению транскрипции генов, необходимых для вступления клетки в фазу синтеза ДНК, остановке клеточного цикла и старению клетки [17, 22]. При постоянном и длительном ингибировании циклинзависимых киназ запускаются процессы репликативного старения и апоптоза; при увеличении промежутков времени между делениями в клетках изменяются их морфология (они укрупняются и уплощаются) и метаболизм (снижаются активность ферментов и интенсивность макромолекулярных синтезов), что приводит к глубоким функциональным и органическим изменениям в опухолевом пуле, прекращению деления и гибели клеток [17, 22–24].

Ранее было обнаружено, что стареющая клетка начинает приобретать особый секреторный фенотип (senescence-associated secretory phenotype, SASP), продуцируя особые факторы роста, протеазы, цитокины

и хемокины, привлекающие иммунокомпетентные клетки, которые, в свою очередь, и уничтожают стареющую клетку путем либо цитолиза, либо запуска апоптоза [25–29]. Исследования последних лет показали новые грани иммуномодулирующего действия ингибиторов CDK4/6, благодаря которым повышаются экспрессия антигенов гистосовместимости и продукция провоспалительных цитокинов IL-2 в опухолевом микроокружении, а также дестабилизируется экспрессия PD-L1. Отмечена также положительная роль ингибиторов CDK4/6 в реализации противоопухолевого иммунного ответа благодаря перераспределению классов иммунокомпетентных клеток (снижению числа Т-регуляторных лимфоцитов и увеличению количества Т-эффекторных клеток) [28–30].

Таким образом, ключевой механизм эффективности ингибиторов CDK4/6 связан с непосредственной блокадой клеточного цикла, что приводит к необратимому старению опухолевых клеток, причем как основного пролиферирующего пула микрометастазов, так и, вероятно, пула покоящихся опухолевых клеток, что способствует снижению риска развития как раннего, так и позднего рецидива РМЖ. Однако в настоящее время становится очевидным, что противоопухолевая активность этого уникального класса препаратов реализуется еще и с помощью многогранных иммуномодулирующих эффектов [28–30]. При этом максимальный потенциал противоопухолевой активности характерен для ингибиторов CDK4/6 с ультраселективной блокадой именно циклинзависимой киназы 4-го типа (рибоциклиб, абемациклиб), что нашло отражение в исследованиях при раннем HR+ HER2—РМЖ [17, 31–35]. Эффективность третьего представителя ингибиторов CDK4/6, палбоциклиба, не обладающего ультраселективностью к циклинзависимой киназе 4-го типа, не была доказана в адъювантных режимах лечения раннего HR+ HER2—РМЖ в крупных рандомизированных исследованиях PALLAS и PENELOPE-B [36, 37].

Эффективность и безопасность абемациклиба в лечении раннего рака молочной железы

Абемациклиб стал первым ингибитором CDK4/6, показавшим значимую эффективность в эскалации лечения раннего РМЖ [31–34]. В открытое РКИ III фазы MonarchE было включено 5637 пациентов (женщин и мужчин в возрасте 18 лет и старше) с HR+ HER2—РМЖ II–III стадий высокого риска рецидива, которые после полностью законченного локального лечения (радикальной операции с лучевой терапией или без нее), ХТ (адъювантной или неоадъювантной) были рандомизированы в 2 группы: основную, пациенты которой получали стандартную ЭТ в течение 5–10 лет (ИА или тамоксифен) + абемациклиб в дозе 150 мг 2 раза в день 2 года, и контрольную, пациенты

которой получали только стандартную ЭТ без ингибитора CDK4/6 [31–33].

Критерием включения в исследование было наличие факторов высокого риска рецидива, а именно поражения ≥ 4 ЛУ (около 60 % больных в исследовании), либо поражения от 1 до 3 ЛУ в сочетании с хотя бы одним из факторов (размер опухоли ≥ 5 см, степень злокачественности G3, уровень Ki-67 ≥ 20 %). Следует отметить, что, согласно дизайну исследования, допускалось включение в исследование пациентов в срок до 16 мес после перенесенной операции. Критериями исключения из исследования были статус N0, occultный рак, отечно-инфильтративная форма, наличие тромбоэмболических явлений в анамнезе, а также распространенная стадия заболевания. Кроссовер не допускался на любом этапе исследования. Популяции пациентов в исследуемых группах были хорошо сбалансированы: медиана возраста составила 51 год (12,6 % пациентов были моложе 40 лет), доля женщин – 99,4 %, доля женщин в менопаузе – 56,5 %. Около 60 % пациентов имели поражение ≥ 4 ЛУ. Проведенное лечение включало радикальную операцию (у всех пациентов), лучевую терапию (95,4 %), ХТ (на неoadъювантном или адъювантном этапе – у 37 и 58,3 % соответственно). Адъювантная ЭТ включала ИА у 68,3 % пациентов (в 14,2 % случаев с ОС) или тамоксифен у 31,4 % (включая 7,6 % случаев с ОС). Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ), вторичными точками – ВБОМ и ОВ [31–33].

Уже при первом анализе результатов исследования при медиане наблюдения 15,5 мес было продемонстрировано значимое преимущество от добавления к ЭТ абемациклиба, выразившееся в значимом снижении риска инвазивного рецидива на 25 % и увеличении показателей 2-летней ВБИЗ – 92,2 % против 88,7 %, $p = 0,01$. Аналогичные преимущества отмечены в снижении риска развития отдаленных метастазов на 28 % и значимом увеличении 2-летней ВБОМ – 93,6 % против 90,3 %, $p = 0,01$. При этом наиболее частыми сайтами отдаленного метастазирования были кости, печень и легкие. Доля смертей была идентична в группах – 1,4 % против 1,3 % [31–33].

Пристальное внимание авторы исследования уделили анализу безопасности лечения; в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) прием абемациклиба был приостановлен у 61,7 % пациентов, а 43,4 % пациентов потребовалось снижение дозы. Из-за развития НЯ прием абемациклиба был прекращен у 18,5 % больных. В контрольной группе прекращение лечения из-за развития НЯ было отмечено у 21 (1,1 %) пациента. Среди НЯ, возникших на фоне лечения (всего 98,4 % в группе абемациклиба и 88,8 % в контрольной группе), наиболее частыми в группе комбинированной ЭТ с ингибитором CDK4/6 были диарея (83,5 %), нейтропения

(45,8 %) и утомляемость (40,6 %), в группе моноЭТ – артралгия, приливы жара и усталость. Венозные тромбоэмболии зарегистрированы у 2,5 % пациентов, принимавших абемациклиб, и у 0,6 % пациентов контрольной группы (в том числе тромбоэмболия легочной артерии: 1,0 % против 0,1 %). Интерстициальная болезнь легких развилась у 3,2 % пациентов в группе абемациклиба (у 0,4 % – III степени) и 1,3 % пациентов контрольной группы (1 пациент с III степенью токсичности). В целом профиль безопасности режима комбинированной ЭТ с абемациклибом был предсказуемым и управляемым [31–33].

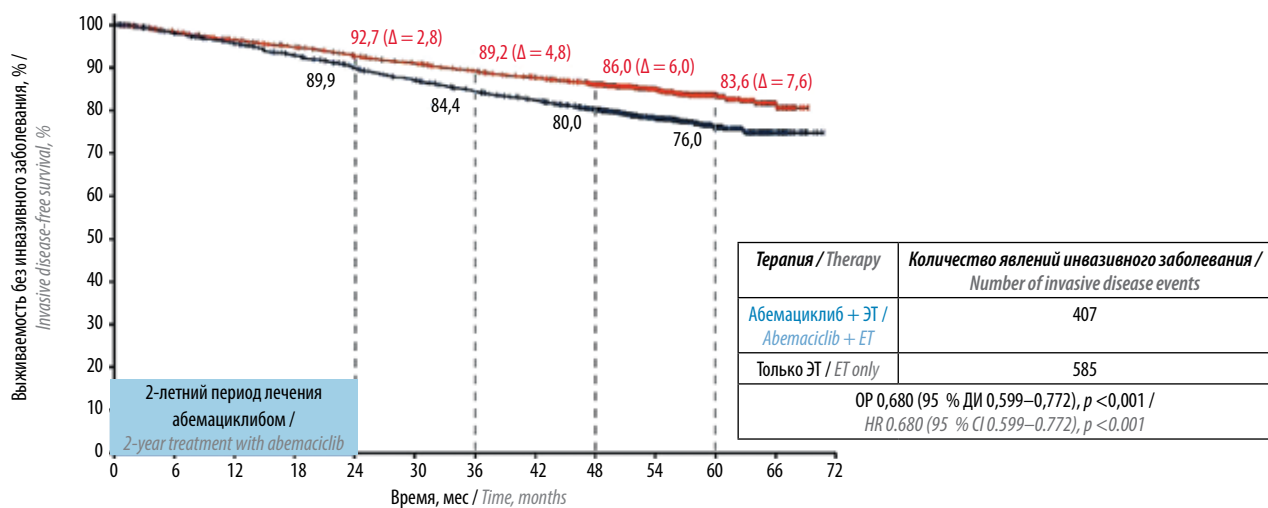
На конференции Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) в 2023 г. были доложены результаты РКИ MonarchE при медиане наблюдения 54 мес; было подтверждено преимущество комбинированной ЭТ с абемациклибом в снижении риска инвазивного рецидива на 32 % по сравнению с моноЭТ, показатели 5-летней ВБИЗ составили 83,6 % против 76 %, $\Delta 7,6$ % в пользу ингибитора CDK4/6, $p < 0,001$ (рис. 3) [34].

Следует отметить, что преимущества от комбинированной ЭТ с абемациклибом имели все подгруппы пациентов вне зависимости от возраста, менструального статуса, размера первичной опухоли, числа пораженных ЛУ, степени злокачественности опухоли, стадии (II или III), а также ранее проведенного лечения (неoadъювантная или адъювантная ХТ), эндокринного партнера в составе комбинированной ЭТ (тамоксифен или ИА) (рис. 4) [34].

Вторым важным показателем РКИ MonarchE была оценка ВБОМ; комбинированная ЭТ с ингибитором CDK4/6 продемонстрировала значимое снижение риска развития отдаленных метастазов на 33 %, при этом показатели 5-летней ВБОМ достигли 86 % (с абемациклибом) против 79,2 % (в группе моноЭТ), $\Delta 6,7$ %, $p < 0,001$ (рис. 5).

Авторы исследования отмечают меньшее число смертей от РМЖ в группе с абемациклибом (154 против 187), а также меньшее число пациентов, кто на момент анализа оставался жив, но уже имел метастатическую стадию (138 против 269), что позволяет предположить появление значимого преимущества и в ОВ от комбинированной ЭТ с ингибитором CDK4/6 уже в недалеком будущем [34].

Особый интерес представляет дополнительный анализ выживаемости в когорте 1 (5120 больных с поражением ≥ 4 ЛУ либо со статусом N1 в сочетании со степенью злокачественности G3 и/или размером опухоли ≥ 5 см). Преимущество комбинированной ЭТ с абемациклибом в увеличении показателей ВБИЗ и ВБОМ было показано для всех пациентов вне зависимости от уровня Ki-67 (высокий (≥ 20 %)/низкий (< 20 %)), $p < 0,001$. Клиническая польза от эскалации лечения абемациклибом в когорте 1 оказалась весьма



Число пациентов в зоне риска / Number of patients at risk													
Абемациклиб + ЭТ / 2808	2621	2549	2479	2408	2347	2284	2220	2095	1175	490	74	0	
Abemaciclib + ET													
Только ЭТ / ET only	2829	2653	2573	2474	2374	2281	2195	2125	1974	1124	473	67	0

Рис. 3. Показатели выживаемости без инвазивного заболевания в исследовании MonarchE при медиане наблюдения 54 мес [34]. ЭТ – эндокринотерапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Invasive disease-free survival rates in the MonarchE study with a median follow-up of 54 months [34]. ET – endocrine therapy; HR – hazard ratio; CI – confidence interval

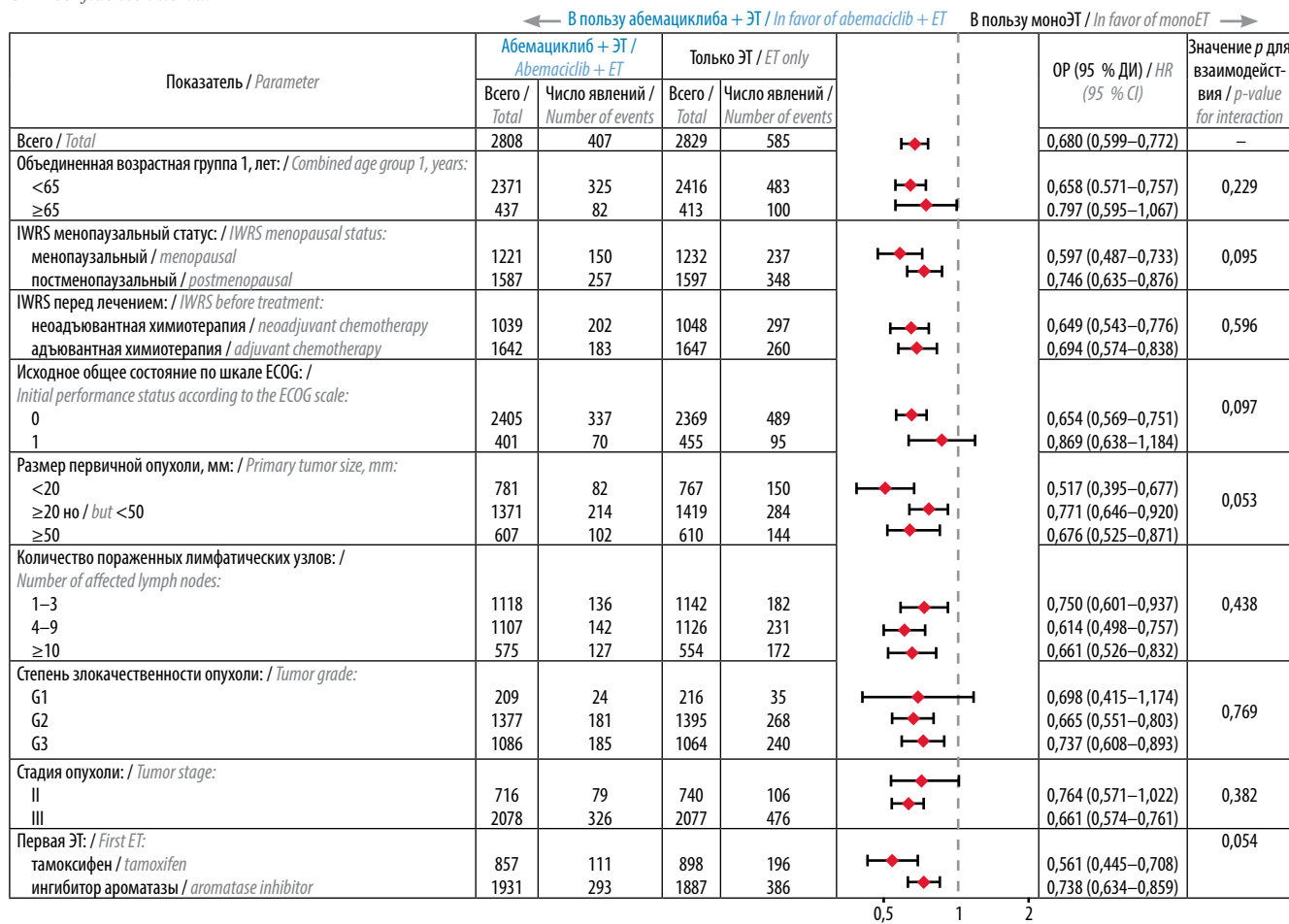


Рис. 4. Оценка преимуществ от комбинированной эндокринотерапии (ЭТ) с абемациклибом в подгруппах в рандомизированном контролируемом исследовании MonarchE [34]. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 4. Assessing the benefit of combined endocrine therapy (ET) with abemaciclib in subgroups in the MonarchE randomized controlled trial [34]. HR – hazard ratio; CI – confidence interval

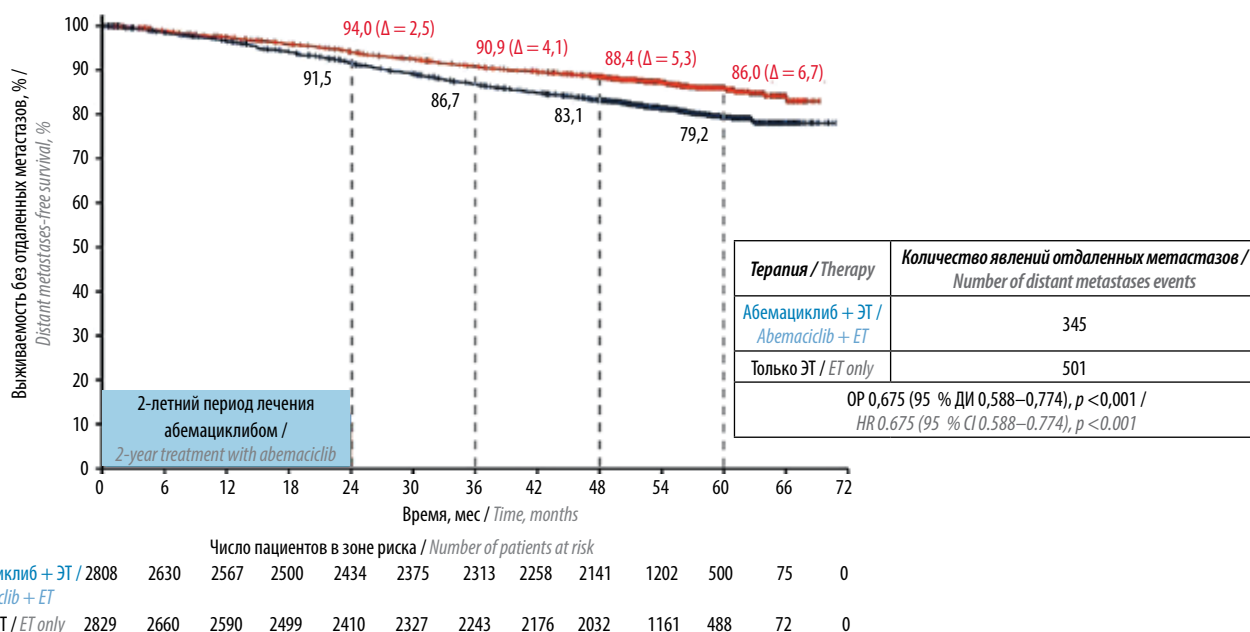


Рис. 5. Выживаемость без отдаленных метастазов в исследовании MonarchE при медиане наблюдения 54 мес [34]. ЭТ — эндокринотерапия; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 5. Distant metastases-free survival rates in the MonarchE study with a median follow-up of 54 months [34]. ET — endocrine therapy; HR — hazard ratio; CI — confidence interval

значимой: снижение риска развития инвазивного рецидива к 5-летнему периоду достигло 33 %, абсолютные различия в ВБИЗ — 7,9 %. Аналогичные результаты получены при анализе риска развития отдаленного метастазирования: снижение риска на 33,5 % и абсолютные различия в ВБОМ — 7,1 % в пользу абемациклиба [32–34].

Таким образом, комбинированная адъювантная ЭТ с абемациклибом у пациентов с HR+ HER2– РМЖ высокого риска с поражением регионарных ЛУ демонстрирует значимые преимущества в увеличении показателей ВБИЗ и ВБОМ; преимущество имеют все подгруппы вне зависимости от возраста, менструального статуса, числа пораженных ЛУ, размеров первичной опухоли, степени ее злокачественности и уровня Ki-67. Профиль безопасности лечения предсказуем и управляем. Обновленные 5-летние результаты исследования MonarchE подтвердили приоритетность эскалации адъювантной ЭТ у пациентов с HR+ HER2– РМЖ высокого риска рецидива [31–34].

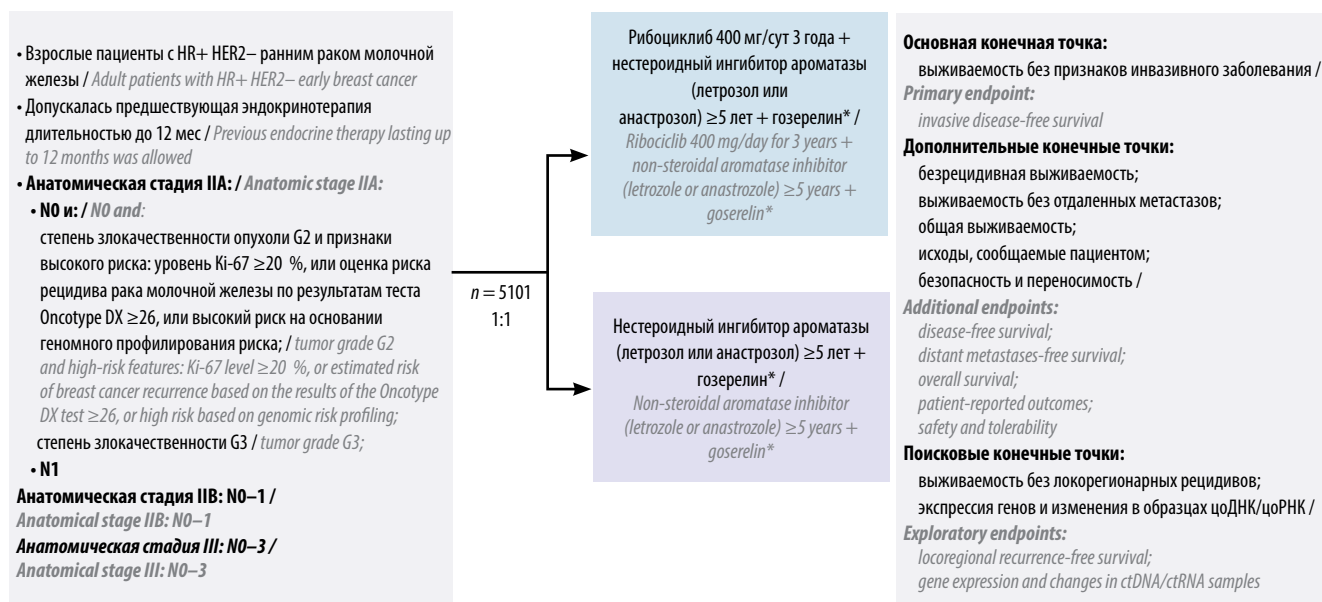
Рибоциклиб в лечении раннего раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: первые успехи и будущие надежды

Феноменальные результаты комбинированной ЭТ с рибоциклибом при распространенном HR+ HER2– РМЖ, вылившиеся в значимое преимущество не только в ВБП, но и в ОВ при всех изученных клинических ситуациях (1-я и 2-я линия ЭТ, пременопаузальные

и менопаузальные женщины и мужчины, гормоночувствительный и гормонорезистентный РМЖ, комбинации с ИА и фулвестрантом, висцеральные и невисцеральные метастазы, и даже лечение висцерального криза) логично привели к проведению крупного РКИ по изучению эффективности рибоциклиба у больных ранним РМЖ [17, 35, 38–41].

Потенциал эскалации адъювантной ЭТ с рибоциклибом был изучен в крупном международном РКИ III фазы NATALEE. В исследование включались пациенты (женщины и мужчины) в возрасте 18 лет и старше с HR+ HER2– РМЖ ($n = 5101$) II–III стадий, закончившие стандартное хирургическое лечение с лучевой терапией или без нее, нео/адъювантную ХТ (если таковая была показана), из 20 стран мира, включая Российскую Федерацию. Критериями исключения из исследования были наличие отдаленных метастазов, полученная ранее терапия ингибиторами CDK4/6, проводимая ранее эндокринопфилактика РМЖ (тамоксифеном, ралоксифеном или ИА), клинически значимая сердечная дисфункция. Важно, что в исследование не допускалось включения пациентов с ранее полученной кумулятивной дозой доксорубицина ≥ 450 мг/м² (эпирубицина ≥ 900 мг/м²) [17].

В отличие от исследования MonarchE, в которое включались только пациенты высокого риска рецидива с пораженными регионарными ЛУ, популяция пациентов, включенных в исследование NATALEE, была значительно шире [17]:



*Для женщин в менопаузе и мужчин. / *For premenopausal women and for men.

Рис. 6. Дизайн рандомизированного контролируемого исследования NATALEE [17]

Fig. 6. Design of the randomized controlled trial NATALEE [17]

- пациенты со стадией IIA (T2N0) при наличии таких дополнительных факторов риска, как степень злокачественности опухоли G3, степень злокачественности опухоли G2 + уровень Ki-67 ≥ 20 % либо высокий генетический риск по шкалам Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint или EndoPredict;
- пациенты со стадиями IIA (T1N1), IIB и III без учета дополнительных факторов.

Пациенты, соответствующие вышеуказанным критериям, были рандомизированы в 2 группы:

- основная: комбинированная ЭТ ИА (анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг) + рибоциклиб 400 мг 3 нед прием, 1 нед перерыв;
- контрольная: только ИА.

Терапия рибоциклибом проводилась в течение 3 лет, ЭТ ИА – в течение 60 мес и более; пациенты в менопаузе и мужчины получали гозерелин в течение всего периода ЭТ (рис. 6) [17].

Ключевые характеристики были хорошо сбалансированы в исследуемых группах: медиана возраста больных в исследовании составила 52 (24–90) года, доля мужчин и женщин в менопаузе – 44 %, доля женщин в менопаузе – 56 %; III стадия заболевания была у 60 % пациентов, IIA и IIB стадии – по 20 % случаев. Поражение 1–3 ЛУ (статус N1) имели 41 % больных, статус N2/3 – 19 %, отсутствие метастазов в ЛУ отмечено у 28 % пациентов. Предшествующая ХТ (неоадьювантная или адьювантная) проведена в 88 % случаев. Допускалось включение в исследование больных,

получивших до рандомизации нео/адьювантную ЭТ длительностью не более 12 мес [17].

Первичной конечной точкой исследования NATALEE была оценка ВБИЗ; согласно критериям STEEP (Standardized Definitions for Efficacy End Points), данный показатель включает в качестве событий развитие инвазивного рака ипсилатеральной молочной железы, инвазивного рака контралатеральной молочной железы, локального или регионарного инвазивного рецидива, отдаленного метастаза и смерть (от рака или любой другой причины). Вторичными точками в исследовании NATALEE были БРВ, ВБОМ, ОВ, оценка безопасности, качества жизни и фармакокинетики препарата. Для оценки молекулярно-генетических предикторов эффективности терапии рибоциклибом у пациентов дополнительно собирали образцы крови и опухоли. Дизайн исследования наглядно представлен на рис. 6 [17].

Как видно из дизайна, ключевой научной целью исследования NATALEE было изучение эффективности и безопасности пролонгированной до 3 лет терапии рибоциклибом у пациентов умеренного и высокого риска рецидива. Использование редуцированной дозы рибоциклиба (400 мг) может способствовать улучшению профиля безопасности терапии без потери ее эффективности, а пролонгация терапии до 3 лет – прекращению «пики» развития рецидива [17]. Идея включения в исследование пациентов с РМЖ IIA/IIB стадии обусловлена высокой долей II стадии в рутинной практике онкологов (около 50 % в большинстве стран мира) и высокой частотой рецидивов заболевания,

реализующихся после завершения 5-летнего периода ЭТ в этой популяции пациентов. Как было показано ранее, по данным исследований последних лет, в более 50 % случаев при HR+ HER2– РМЖ имеют место поздние рецидивы в сроки от 5 до 20 лет после первичного лечения (27–37 % у пациентов с II стадией и 46–57 % у пациентов с III стадией заболевания) [11].

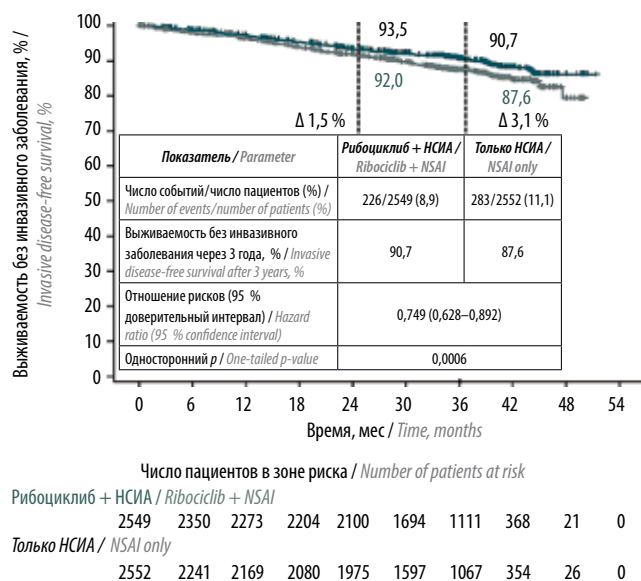


Рис. 7. Выживаемость без инвазивного заболевания в рандомизированном контролируемом исследовании NATALEE (все пациенты) [35]. НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы

Fig. 7. Invasive disease-free survival in the randomized controlled trial NATALEE (all patients) [35]. NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor

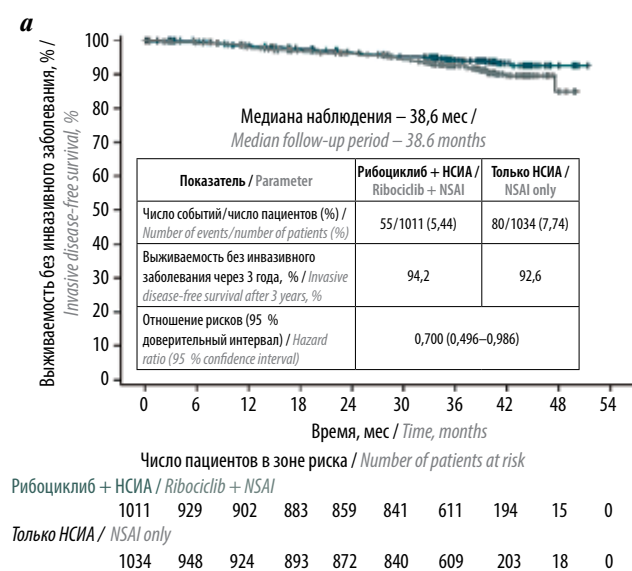


Рис. 8. Оценка выживаемости без инвазивного заболевания в исследовании NATALEE в подгруппах пациентов с II (а) и III (б) стадией рака молочной железы [35]. НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы

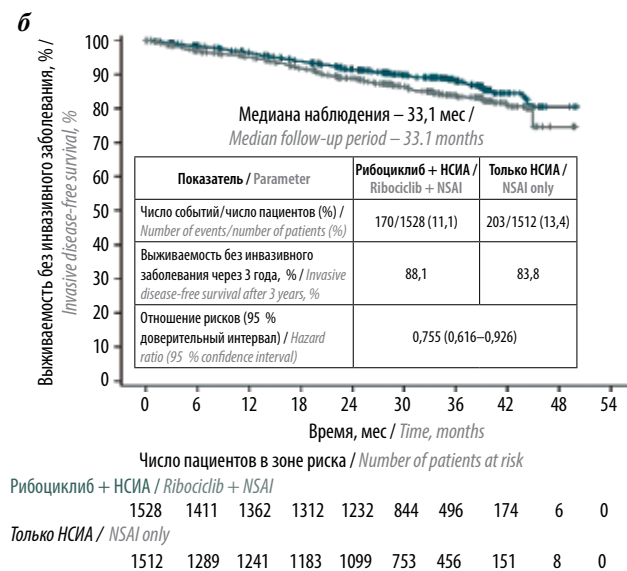
Fig. 8. Assessment of invasive disease-free survival in the NATALEE study in subgroups of patients with stage II (a) and III (б) breast cancer [35]. NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor

Ввиду этого идея эскалации патогенетической терапии при РМЖ II–III стадии путем включения рибоциклиба в режимы адъювантной ЭТ как метода превенции рецидивирования (раннего и позднего) представляется весьма обоснованной и продуманной [11, 17].

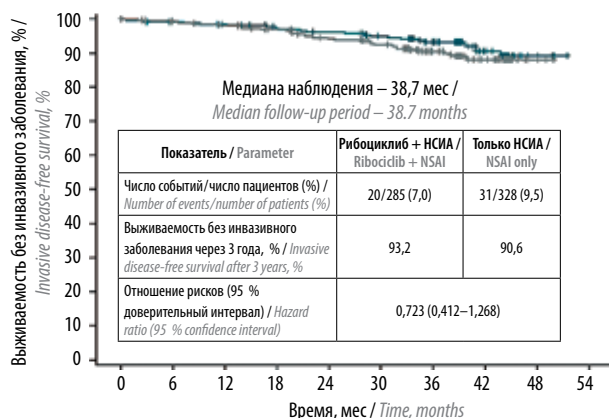
Результаты финального анализа первичной конечной точки РКИ NATALEE при медиане наблюдения 33,3 мес были сообщены на международном симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио (San Antonio Breast Cancer Symposium) в 2023 г.; показано значимое преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом в снижении риска инвазивного рецидива на 25,1 % и увеличении 3-летней ВБИЗ – 90,7 % против 87,6 %, ▲3,1 % (рис. 7) [35]. Необходимо подчеркнуть, что значимое преимущество рибоциклиба отмечено во всех подгруппах вне зависимости от возраста (<65 или ≥65 лет), менопаузального статуса, степени злокачественности опухоли, уровня Ki-67 (≤20 % или >20 %), наличия предшествующей ЭТ или ХТ.

Оценка эффективности рибоциклиба в зависимости от стадии заболевания и статуса ЛУ показала значимое преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом как при II стадии (3-летняя ВБИЗ – 94,2 % против 92,6 %, снижение риска рецидива и смерти на 30 %), так и при III стадии (3-летняя ВБИЗ – 88,1 % против 83,8 %, снижение риска рецидива и смерти на 25 %, $p = 0,0006$) (рис. 8) [35].

Схожие результаты были представлены авторами при оценке подгрупп пациентов с поражением ЛУ (3-летняя ВБИЗ – 90,3 % против 87,1 % в пользу рибоциклиба, снижение риска рецидива и смерти на 25 %)



а

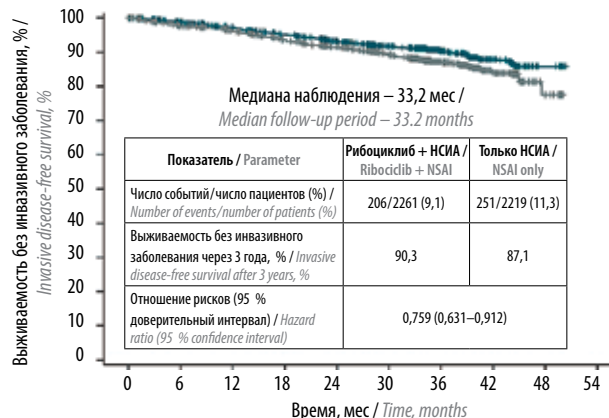


Число пациентов в зоне риска / Number of patients at risk

Рибоциклиб + НСИА / Ribociclib + NSAI

285	262	258	250	244	235	177	67	5	0
Только НСИА / NSAI only									
328	300	294	287	276	258	188	80	5	0

б



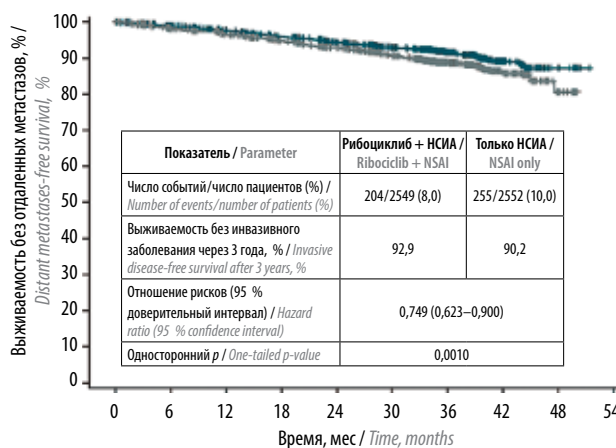
Число пациентов в зоне риска / Number of patients at risk

Рибоциклиб + НСИА / Ribociclib + NSAI

1528	1411	1362	1312	1232	844	496	174	6	0
Только НСИА / NSAI only									
1512	1289	1241	1183	1099	753	456	151	8	0

Рис. 9. Оценка выживаемости без инвазивного заболевания в исследовании NATALEE в подгруппах пациентов со статусом лимфатических узлов N0 (а) и N1–3 (б) [35]. НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы

Fig. 9. Assessment of invasive disease-free survival in the NATALEE study in subgroups of patients with lymph node status N0 (a) and N1–3 (б) [35]. NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor



Число пациентов в зоне риска / Number of patients at risk

Рибоциклиб + НСИА / Ribociclib + NSAI

2549	2352	2280	2212	2113	1704	1119	369	21	0
Только НСИА / NSAI only									
2552	2245	2171	2091	1990	1609	1080	356	26	0

Рис. 10. Анализ 3-летней выживаемости без отдаленных метастазов в исследовании NATALEE (общая группа) [35]. НСИА – нестероидный ингибитор ароматазы

Fig. 10. Analysis of 3-year distant metastases-free survival in the NATALEE study (overall group) [35]. NSAI – non-steroidal aromatase inhibitor

и при статусе N0 (93,2 % против 90,6 % в пользу рибоциклиба, снижение риска на 28 %) (рис. 9) [35].

Анализ ВБОМ подтвердил значимое преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом по сравнению с моноЭТ в снижении риска развития отдаленных метастазов на 26 % и увеличении 3-летней ВБОМ, которая составила 92,9 % против 90,2 %, $p = 0,001$ (рис. 10).

Обращает на себя внимание анализ безопасности лечения в исследовании NATALEE: в группе с рибоциклибом чаще отмечены нейтропения (62,5 % – все степени; $\geq$ III степени – в 44,3 % случаев) и повышение уровня печеночных ферментов (26,4 % – все степени; $\geq$ III степени – в 8,6 % случаев), в то время как в группе монотерапии ИА чаще наблюдалась артралгия

Анализ безопасности лечения в рандомизированном контролируемом исследовании NATALEE [35]
Analysis of treatment safety in the randomized controlled trial NATALEE [35]

Показатель Parameter	Рибоциклиб + НСИА Ribociclib + NSAI n = 2525		Только НСИА NSAI only n = 2442	
	Любая степень Any grade	Степень ≥III Grade ≥III	Любая степень Any grade	Степень ≥III Grade ≥III
Нейтропения: Neutropenia:	62,5	44,3	4,6	0,9
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	0,3	0,3	0	0
Повышение уровней АЛТ/АСТ Increased ALT/AST levels	26,4	8,6	11,2	1,7
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме Prolongation of the QT interval in the electrocardiogram	4,3	0,3	0,7	0
Интерстициальная болезнь легких/пневмонит Interstitial lung disease/pneumonitis	1,5	0	0,9	0,1
Артралгия Arthralgia	37,3	1,0	43,3	1,3
Тошнота Nausea	23,3	0,2	7,8	0
Головная боль Headache	22,8	0,4	17,0	0,2
Слабость Fatigue	22,3	0,8	13,2	0,2
Диарея Diarrhea	14,5	0,6	5,5	0,1
Венозная тромбоземболия Venous thromboembolism	1,5	0,6	0,8	0,4

Примечание. НСИА — нестероидный ингибитор ароматазы.
Note. NSAI — non-steroidal aromatase inhibitor.

(43,3 % — все степени; ≥III степени — в 1,3 % случаев). В целом профиль безопасности лечения был достаточно благоприятным и бессимптомным для пациентов как в контрольной группе, так и в группе с рибоциклибом, что может быть отражением выбора для комбинированной ЭТ редуцированного режима назначения ингибитора CDK4/6 (400 мг/сут) (см. таблицу). Как итог, из-за НЯ досрочно прекратили лечение рибоциклибом 19,5 % пациентов, лечение ИА прекратили из-за токсичности 5 и 4 % пациентов основной и контрольной групп соответственно [35].

Таким образом, исследование NATALEE демонстрирует существенное преимущество использования комбинированной ЭТ у пациентов с ранним РМЖ не только при наличии факторов высокого риска рецидива (клинических или биологических), но и при умеренном риске рецидива и статусе N0 (а это существенный пул наших пациентов в рутинной практике). Значимое снижение риска развития инвазивного рецидива и отдаленных метастазов, отмеченное авторами исследования уже в первые 3 года наблюдения,

подтверждается у всех пациентов вне зависимости от возраста, стадии заболевания (II или III) и статуса ЛУ (N0 или N+), что в сочетании с благоприятным и управляемым профилем безопасности лечения открывает новые горизонты терапии раннего HR+ HER2–РМЖ [17, 35].

Заключение

Эндокринотерапия раннего РМЖ прошла значимый этап эволюции, от осознания терапевтической роли ОС и появления первых таргетных препаратов (тамоксифен, ИА) до научно-обоснованного внедрения современных пролонгированных режимов лечения. Понимание биологии опухолевой прогрессии позволяет понять необходимость патогенетической эскалации лечения у пациентов с II–III стадией заболевания, направленной на профилактику как раннего, так и позднего рецидива. Внедрение ингибиторов CDK4/6 с ультраселективной блокадой ключевой циклинзависимой киназы 4-го типа (абемациклиб, рибоциклиб) в лечение ранних стадий заболевания стало закономерным стратегическим этапом

прогресса терапии. Элиминация уже имеющихся микрометастазов, предотвращение деления и гибель покоящихся опухолевых клеток являются ключевыми целями эскалации лечения при раннем РМЖ, которая возможна в мировой онкологической практике уже в настоящее время. Современный персонализирован-

ный подход к лечению HR+ HER2– РМЖ (эскалация лечения в группе высокого риска и деэскалация в группах низкого риска) позволяет не только добиться максимальных онкологических результатов терапии, но и избежать ненужной токсичности на всех ее этапах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schiavon G., Smith I. Status of adjuvant endocrine therapy for breast. *Breast Cancer Res* 2014;16(2):206. Available at: <http://breast-cancer-research.com/content/16/2/206>. DOI: 10.1186/bcr3636
2. Love R.R., Philips J. Oophorectomy for breast cancer: History revisited. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1433–4. DOI: 10.1093/jnci/94.19.1433
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988;319:1681–92. DOI: 10.1056/NEJM198812293192601
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
7. Pagani O., Francis P.A., Fleming G.F. et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1293–303. DOI: 10.1200/JCO.18.01967
8. Kim H.A., Lee J.W., Nam S.J. et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38(5):434–43. DOI: 10.1200/JCO.19.00126
9. Baek S., Woo Chul N., Sei-Hyun A. et al. Adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: 8-year follow-up of the randomized ASTRRA trial. *J Clin Oncol* 2023;41(31):4864–71. DOI: 10.1200/JCO.23.00557
10. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2023;13:157–200. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Zlo-kachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO* 2023;13:157–200. (In Russ.).
11. Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
12. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1
13. Rea D.W., Gray R.G., Bowden S.J. et al. Overall and subgroup findings of the aTTom trial: A randomized comparison of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years compared to stopping after 5 years in 6953 women with ER positive or ER untested early breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:S298–S449.
14. Clement Z., Kollias J., Bingham J. et al. Extended duration of adjuvant aromatase inhibitor in breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gland Surg* 2018;7(5):449–57. DOI: 10.21037/gs.2018.08.03
15. Gray R., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl):GS3–03.
16. Beckwith C. Breast cancer metastatic dormancy and emergence, a role for adjuvant statin therapy. University of Pittsburgh, 2018.
17. Slamon D. Rationale and trial design of NATALEE: A phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2– early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023;15:1–16. DOI: 10.1177/17588359231178125
18. Jacobson A. Ribociclib improves overall survival in HR+/HER2– metastatic breast cancer across common genomic and clinical subtypes. *Oncologist* 2022;27(Suppl 1):S11, S12. DOI: 10.1093/oncolo/oyac010
19. Takahashi N., Shimizu C., Shimomura A., Toi M. Role of abemaciclib in primary breast cancer: A narrative review of MonarchE. *Transl Breast Cancer Res* 2022;3:3.
20. Slamon D., Diéras V., Rugo H.S. et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(9):994–1000. DOI: 10.1200/JCO.23.00137
21. Yamamoto-Ibusuki M., Arnedos M., André F. Targeted therapies for ER+/HER2– metastatic breast cancer. *BMC Med* 2015;13:137. DOI: 10.1186/s12916-015-0369-5
22. Herbig U., Ferreira M., Condel L. et al. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006;311(5765):1257. DOI: 10.1126/science.1122446
23. Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A. et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017;8:69493–507. DOI: 10.18632/oncotarget.17778
24. Мамедов М. К 25-летию открытия теломеразы. Репликативное старение клеток: итоги полувекowego изучения. *Биомедицина* 2010;(3):34–8. Mamedov M. to the 25th anniversary of the discovery of telomerase. Replicative cell aging: Results of half a century of study. *Biomeditsina = Biomedicine* 2010;(3):34–8. (In Russ.).
25. Kovatcheva M., Liu D., Dickson M. et al. MDM2 turnover and expression of ATRX determine the choice between quiescence

- and senescence in response to CDK4 inhibition. *Oncotarget* 2015;6(10):8226–43. DOI: 10.18632/oncotarget.3364
26. Faget D.V., Ren Q., Stewart S. Unmasking senescence: Context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19:439–53. DOI: 10.1038/s41568-019-0156-2
 27. Petroni G., Formenti S., Chen-Kiang S., Galluzzi L. Immunomodulation by anticancer cell cycle inhibitors. *Nat Rev Immunol* 2020;20:669–79. DOI: 10.1038/s41577-020-0300-y
 28. Zhang J., Bu X., Wang H. et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature* 2018;553:91–5. DOI: 10.1038/NATURE25015.
 29. Laphanuwat P., Jirawatnotai S. Immunomodulatory roles of cell cycle regulators. *Front Cell Dev Biol* 2019;7. DOI: 10.3389/FCELL.2019.00023
 30. Chaikovsky A.C., Sage J. Beyond the cell cycle: Enhancing the immune surveillance of tumors via CDK4/6 inhibition. *Mol Cancer Res* 2018;16:1454–7. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0201
 31. Johnston S., 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
 32. Toi M., Boyle F., Im Y.H. et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): Efficacy results in MonarchE cohort 1. *Oncologist* 2023;28(1):e77–e81. DOI: 10.1093/oncolo/oyac234
 33. Stephen R.D., Johnston S. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (MonarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(1):77–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5
 34. Rastogi P., O'Shaughnessy J., Martin M. et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: Results from a preplanned MonarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol* 2024;42(9):987–93. DOI: 10.1200/JCO.23.01994
 35. Hortobagyi G. Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: Final invasive disease-free survival analysis from the NATALEE trial. *SABCS 2023. Abstract GS03-03.*
 36. Gnant M., Dueck A.C., Frantal S. et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: The PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol* 2021;40(3):282–93. DOI: 10.1200/JCO.21.02554
 37. Loibl S., Marmé F., Martin M. et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer – The Penelope-B trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518–30. DOI: 10.1200/JCO.20.03639
 38. Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H. et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386(10):942–50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663
 39. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: Updated overall survival. *Ann Oncol* 2021;32(8):1015–24. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353
 40. Hurvitz S., Wheatley-Price P., Tripathy D. et al. Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) who received prior chemotherapy (CT): MONALEESA-7 subgroup analysis. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10
 41. El Saghir N.S., Sim Yap Y., Eralp Y. et al. Outcomes with first-line (1L) ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs physician's choice combination chemotherapy (combo CT) by age in pre/perimenopausal patients (pts) with aggressive HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis of the RIGHT Choice trial. *J Clin Oncol* 2023;41(16 Suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.106

ORCID автора / ORCID of authorИ.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Funding.** The work was performed without external funding.

Сравнительный анализ робот-ассистированных и лапароскопических операций в онкогинекологии

В.А. Алимов^{1, 2}, Д.Н. Греков^{1, 2}, Е.Г. Новикова¹, А.М. Данилов¹, А.В. Сажина¹, П.Н. Афанасова¹,
А.Ю. Маслова², Н.Ю. Полякова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

Контакты: Владимир Александрович Алимов Alimovvladimir@gmail.com

Цель исследования – определить преимущества и недостатки лапароскопической (ЛС) и робот-ассистированной (РА) хирургии при онкогинекологических операциях.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано 282 клинических случая. Пациентки были пролечены в онкогинекологическом отделении № 70 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» по поводу рака эндометрия IA–II стадий, рака шейки матки *in situ* и IA1 стадий или атипической гиперплазии эндометрия в период с февраля 2020 г. по сентябрь 2022 г., среди них 74 пациентки были прооперированы с помощью роботических установок Da Vinci (модели Si и Xi) и 208 – с помощью лапароскопии. Стандартными объемами хирургического лечения в зависимости от клинического диагноза были гистерэктомия, гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией, гистерэктомия с тазовой и забрюшинной поясничной лимфаденэктомией. Для сравнения технических характеристик малоинвазивных операций и состояния пациенток в интра- и послеоперационном периодах в каждой группе были проанализированы данные о длительности операций, индексе массы тела, возрасте, интра- и послеоперационных осложнениях, а также количестве послеоперационных койко-дней, проведенных пациентками в стационаре.

Результаты. При сравнении средней продолжительности операций получена статистически значимая разница. Так, ЛС гистерэктомия выполнялась в среднем на 43 мин быстрее РА (74,2 мин против 117 мин) ($p < 0,001$). При выполнении тазовой лимфаденэктомии средняя продолжительность РА операций была на 28 мин больше, чем при ЛС операциях (142 мин против 170 мин), а при добавлении этапа забрюшинной лимфаденэктомии средняя продолжительность РА операций была больше на 128 мин по сравнению с ЛС операциями.

Выводы. На данном этапе развития технологий в хирургии ЛС операции имеют ряд преимуществ перед РА по многочисленным показателям. ЛС операции демонстрируют статистически значимо меньшую продолжительность выполнения, меньшее число периоперационных осложнений, а также более контролируемую обстановку в операционном поле. В перспективе РА хирургия имеет серьезный потенциал и в настоящее время находится на раннем этапе своего развития. Реальная и трезвая оценка ее характеристик определит правильное направление развития данной технологии в будущем.

Ключевые слова: робот-ассистированная хирургия, лапароскопия, лапароскопический доступ, рак эндометрия, хирургическое стадирование, тазовая лимфаденэктомия, гистерэктомия, робот Da Vinci

Для цитирования: Алимов В.А., Греков Д.Н., Новикова Е.Г. и др. Сравнительный анализ робот-ассистированных и лапароскопических операций в онкогинекологии. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):104–113. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-104-113>

Comparative analysis of robot-assisted and laparoscopic operations in oncogynecology

V.A. Alimov^{1, 2}, D.N. Grekov^{1, 2}, E.G. Novikova¹, A.M. Danilov¹, A.V. Sazhina¹, P.N. Afanasova¹, A. Yu. Maslova²,
N. Yu. Polyakova¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

Contacts: Vladimir Aleksandrovich Alimov Alimovvladimir@gmail.com

Aim. To determine the advantages and disadvantages of laparoscopic (LS) and robot-assisted (RA) surgery in oncogynecological operations.

Materials and methods. 282 clinical cases were retrospectively analyzed. The patients were treated in oncogynecological department No. 70 of the CS.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department for endometrial cancer of stages IA–II, cervical cancer *in situ* and IA1 stages or atypical endometrial hyperplasia in the period from February 2020 to September 2022, among them 74 patients were operated with Da Vinci robotic units (models Si and Xi) and 208 using laparoscopy. The standard volumes of surgical treatment, depending on the clinical diagnosis, were: hysterectomy, hysterectomy with pelvic lymphadenectomy, hysterectomy with pelvic and retroperitoneal lumbar lymphadenectomy. To compare the technical characteristics of minimally invasive operations and the condition of patients in the intra- and postoperative periods in each group, data on the duration of operations, body mass index, age, intra- and postoperative complications, as well as the number of postoperative hospital bed-days were analyzed.

Results. When comparing the average duration of operations by time, a statistically significant difference was obtained. Thus, LS hysterectomy was performed 43 minutes faster on average than RA (74.2 minutes *versus* 117 minutes) ($p < 0.001$). When performing pelvic lymphadenectomy, the average duration of RA operations was 28 minutes longer than LS operations (142 minutes *versus* 170 minutes), and when adding the retroperitoneal lymphadenectomy stage, the average duration of RA operations was 128 minutes longer than LS operations.

Conclusion. At this stage of technology development in surgery, LS operations have a number of advantages over RA ones in numerous ways. LS operations demonstrate statistically significantly shorter execution time, fewer perioperative complications, as well as a more controlled environment in the operating field. In the long term, RA surgery has serious potential and is currently at an early stage of its development. A real and sober assessment of its characteristics will determine the right direction for the development of this technology in the future.

Keywords: robot-assisted surgery, laparoscopy, laparoscopic access, endometrial cancer, surgical staging, pelvic lymphadenectomy, hysterectomy, Da Vinci robot

For citation: Alimov V.A., Grekov D.N., Novikova E.G. et al. Comparative analysis of robot-assisted and laparoscopic operations in oncogynecology. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1):104–13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-104-113>

Введение

Современная малоинвазивная хирургия начала свое развитие в 1901 г., когда Георг Келлинг (1866–1945), хирург и гастроэнтеролог из Дрездена, доложил об успешном проведении целиоскопии и осмотре брюшной полости без широкого разреза в эксперименте на собаке [1]. Позднее, в 1933 г., Карлу Ферверсу удалось выполнить первый лапароскопический (ЛС) адгезиолиз, который можно рассматривать как первую хирургическую лапароскопию в современном понимании этого термина [2]. Один из основных этапов становления лапароскопии заключался в совершенствовании техники входа в брюшную полость, в чем пионерами стали немецкие хирурги Кальк (1927) и Вереш (1938). Затем стали внедряться методы освещения брюшной полости, подачи углекислого газа и использование электрокоагуляции. Это привело к постепенному росту объемов операций. Так, в 1962 г. была проведена первая ЛС трубная стерилизация, в 1980 г. — ЛС аппендэктомия, в 1985 г. — ЛС холецистэктомия, а в 1989 г. — ЛС гистерэктомия (ГЭ). С учетом числа достоинств и минимизации негативных аспектов в интра- и послеоперационном периоде с 1990 г. лапароскопия стала широко распространенным оперативным доступом, который постепенно прочно занял свою нишу практически во всех областях хирургии [3].

Вследствие стремительного и всестороннего развития малоинвазивной хирургии в конце XX века появилась робот-ассистированная (РА) хирургия, основная идея которой заключалась в минимизации тремора рук хирурга при работе. В дальнейшем в РА хирургии увидели возможность формирования точных и деликатных швов в анатомических областях, труднодоступных для традиционных хирургических методов, и облегчения тем самым работы хирурга в целом. Сейчас же широко обсуждается идея полной субституции человеческого фактора в операционной.

В гинекологии первой операцией с использованием РА хирургии было формирование трубного анастомоза у пациентки после хирургической стерилизации в 1999 г. [4]. Трубный анастомоз — вмешательство, требующее статичной и четкой визуализации, выполняемое тонкими нитями на легко травмируемых тканях в полости малого таза, поэтому использование робота в этом случае является прямой трансляцией основной идеи использования РА хирургии в целом.

В статье “Future platforms of robotic surgery” говорится, что РА технологии отвечают всем требованиям для проведения сложных прецизионных послойных диссекций в статичном поле, обеспечивают качественную визуализацию в труднодоступных анатомических областях и позволяют формировать лигатуры деликатными

шовными материалами [5], поэтому успех внедрения роботов в хирургию привел к последовательному росту объемов выполняемых операций в гинекологии. Так, в 2002 г. была впервые проведена РА ГЭ [6], затем — РА миомэктомия, а в 2004 г. — сакровагинопексия [7].

Начиная с 2006 г. РА операции начали внедряться и в онкогинекологию. Первое достаточно известное описание РА радикальной ГЭ с двусторонней диссекцией тазовых лимфатических узлов у пациентки с карциномой шейки матки опубликовали в Норвегии В.М. Sert и V.M. Abeler [8]. Почти одновременно с этим врачи-онкоурологи из США освоили забрюшинный вариант поясничной лимфаденэктомии с помощью робота [9]. Урологи и гинекологи сообщили об определенных преимуществах РА технологии в сравнении с ЛС, однако необходимо указать, что в 2000-х годах при лапароскопии использовались только стандартные биполярный диссектор и ножницы, а в современной лапароскопии используются комбинированные инструменты, позволяющие одновременно коагулировать и разделять ткани за счет разных видов энергий, что ускоряет проведение операции и снижает количество интра- и послеоперационных осложнений.

Спустя 2 года впервые удалось выполнить РА трансабдоминальную поясничную лимфаденэктомию [10]. Этот вариант несколько сложнее забрюшинного доступа технически, ввиду того что необходимо выполнить достаточно широкую мобилизацию толстой и двенадцатиперстной кишки с использованием дополнительных способов их фиксации для адекватного доступа к зоне операции. Кроме того, в ходе движения диссекции от уровня бифуркации аорты до почечных сосудов нередко требуется перестановка троакаров, что в контексте РА хирургии требует редокинга. В этом варианте РА операции не демонстрируют очевидных преимуществ, однако дискуссия о своеобразном соревновании между РА хирургией и традиционной лапароскопией продолжается до сих пор.

Один из наиболее крупных систематических обзоров последних лет, сравнивающих параметры малоинвазивных операций, включал 57 697 пациенток, 16 826 из которых была выполнена РА ГЭ. Авторы ввели одинаковые критерии сравнения и не выявили статистически значимых отличий ни по каким показателям. Дополнительно были отмечены неблагоприятные факторы для обеих групп пациенток, из которых наиболее значимыми стали коморбидность, ожирение, возраст, ранее перенесенные операции [11].

В настоящее время в библиотеке Кокрановского сотрудничества, включающей аннотации из баз данных PubMed, Embase, CINAHL и ClinicalTrials.gov, а также на российском портале eLibrary приведено более 1000 публикаций на тему РА операций в онкогинекологии. Рандомизированных исследований при этом всего 2 [12, 13].

Первое крупное сравнительное исследование цитируется более 156 раз [12]. В исследование было включено 99 пациенток, пролеченных в период 2010–2013 гг. в объеме ЛС или РА экстирпации матки. Средняя продолжительность операции в группе традиционной лапароскопии ($n = 49$) составила 170 (126–259) мин, а в группе РА хирургии ($n = 50$) — 139 (86–197) мин ($p < 0,001$). При сравнении других показателей авторы пришли к выводу, что РА операции предлагают эффективную и безопасную альтернативу ЛС экстирпации матки, реже приводя к конверсиям доступа и осложнениям.

Другое рандомизированное исследование цитируется всего 14 раз [13]. В данном исследовании 176 и 193 пациентки перенесли РА и ЛС операции соответственно в период 2010–2015 гг. Средняя продолжительность операции при РА хирургии составила 190 (75–432) мин, а при ЛС — 145 (33–407) мин ($p < 0,001$). Авторы сделали вывод, что РА операции требовали более длительной работы, чем ЛС, и не превосходят последние по частоте и характеру периоперационных осложнений у онкогинекологических пациенток.

Когортное исследование, в котором оценивались целесообразность и безопасность РА ГЭ у пациенток с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²), продемонстрировало, что частота осложнений или конверсий не коррелирует с показателем ИМТ [14]. Это подтвердилось в ряде других исследований. Например, некоторые авторы сообщили о результатах РА лечения больных раком тела матки в сочетании с морбидным ожирением в зависимости от ИМТ. В исследование было включено 50 пациенток со средним ИМТ 41 кг/м², 10 пациенток с ИМТ 47 кг/м² и еще 10 пациенток с ИМТ 53 кг/м². Был сделан вывод, что исходы лечения пациенток с ожирением РА методом не зависят от ИМТ [15].

По данным литературы, РА хирургия определяется в основном как раздел технологий будущего ввиду малоинвазивности (в частности, использования однопортового доступа), возможности ее компьютеризации, внедрения дополнительных способов визуализации и сопоставимости с данными компьютерной и магнитно-резонансной томографии в режиме реального времени [16]. Однако трезвая оценка ситуации говорит о том, что технологии РА хирургии очень близки к традиционной лапароскопии и находятся, по сути, в самом начале своего развития. Успешное и быстрое проведение РА операций напрямую зависит от навыков хирурга и его ассистентов. Немаловажен и экономический аспект вопроса, ведь РА операции обладают высокой себестоимостью, начиная от закупки и установки оборудования и заканчивая обучением врачей методике РА хирургии [17–19].

Цель исследования — определить достоинства и недостатки ЛС и РА хирургии при онкогинекологических операциях.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование было включено 282 пациентки, прооперированные в отделении онкогинекологии № 70 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» в период с февраля 2020 г. по сентябрь 2022 г., со следующими клиническими диагнозами: рак эндометрия IA–II стадий, рак шейки матки *in situ* и IA1 стадий или атипическая гиперплазия эндометрия (табл. 1). Операции были выполнены малоинвазивными методами, из них 74 – посредством РА хирургии, 208 – с применением ЛС хирургии.

Все пациентки были разделены на 3 группы с учетом объема оперативного вмешательства: ГЭ; ГЭ + тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ); гистерэктомия + тазовая и забрюшинная поясничная лимфаденэктомия (ГЭ + ПЛАЭ + ТЛАЭ) (табл. 2). РА операции выполнялись роботами Da Vinci (модели Si и Xi). ГЭ и ГЭ + ТЛАЭ выполняли на модели Si, при этом Da Vinci

располагали возле правой ноги пациентки, а ГЭ + ПЛАЭ + ТЛАЭ – на модели Xi, при этом Da Vinci устанавливали с правой стороны от живота пациентки. Для ЛС операций использовали классическую стойку Karl Storz. При выполнении забрюшинных ПЛАЭ подключали дополнительную стойку, которую, помимо основной, ставили либо справа от пациентки при выполнении парааортального этапа, либо слева во время паракавального. При проведении всех операций пациенток располагали лежа на спине со специальными креплениями для поддержания ног, которые фиксировали в разведенном состоянии, при этом уровень бедер находился на прямой линии с туловищем, чтобы ноги не мешали манипуляциям с видеолaparоскопом при его ориентации на поясничный отдел аорты и нижней полой вены.

Для воспроизведения каждого вида операций троакары устанавливались согласно следующим схемам (рис. 1).

Таблица 1. Распределение пациенток в зависимости от диагноза

Table 1. Distribution of patients by diagnose

Диагноз Diagnosis	Робот-ассистированные операции (n = 74) Robot-assisted operations (n = 74)		Лапароскопические операции (n = 208) Laparoscopic operations (n = 208)	
	n	%	n	%
Атипическая гиперплазия эндометрия Atypical endometrial hyperplasia	11	14,9	24	11,5
Рак шейки матки <i>in situ</i> Cervical cancer <i>in situ</i>	2	2,7	5	2,5
Рак тела матки T1aN0M0 G ₁₋₂ Uterine cancer T1aN0M0 G ₁₋₂	41	55,4	113	54,3
Рак тела матки T1bN0M0–T2N0M0 Uterine cancer T1bN0M0–T2N0M0	20	27,0	66	31,7

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от объема выполненной операции

Table 2. Distribution of patients by type of operation

Объем операции Type of operation	Робот-ассистированные операции (n = 74) Robot-assisted operations (n = 74)		Лапароскопические операции (n = 208) Laparoscopic operations (n = 208)	
	n	%	n	%
Гистерэктомия Hysterectomy	54	73,0	142	68,0
Гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией Hysterectomy with pelvic lymphadenectomy	12	16,2	50	24,0
Гистерэктомия с тазовой и забрюшинной поясничной лимфаденэктомией Hysterectomy with pelvic and retroperitoneal lumbar lymphadenectomy	8	10,8	16	7,6

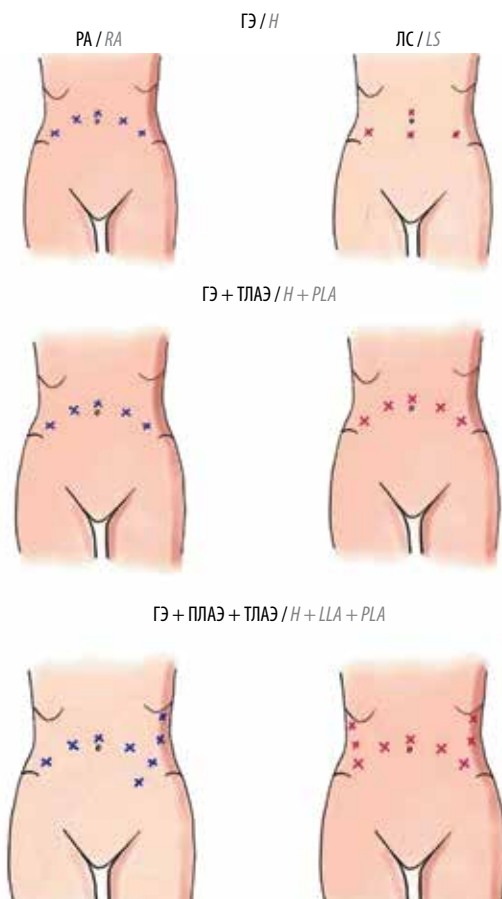


Рис. 1. Схемы расположения троакаров при робот-ассистированных (РА) и лапароскопических (ЛС) операциях. ГЭ – гистерэктомия; ГЭ + ТЛАЭ – гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией; ГЭ + ПЛАЭ + ТЛАЭ – гистерэктомия с тазовой и забрюшинной поясничной лимфаденэктомией

Fig. 1. Schemes of trocar placement in robot-assisted (RA) and laparoscopic (LS) operations. H – hysterectomy; H + PLA – hysterectomy with pelvic lymphadenectomy; H + LLA + PLA – hysterectomy with pelvic and retroperitoneal lumbar lymphadenectomy

При выполнении ЛС ГЭ устанавливали суммарно 4 троакара: один параумбиликально и три над лоном.

В случаях ЛС ТЛАЭ использовали 5 троакаров: один параумбиликально, два по параректальным линиям и по одному слева и справа в подвздошных областях.

Во время забрюшинного поясничного этапа устанавливали дополнительно 2 троакара: один в подреберье с соответствующей стороны и один на середине расстояния между ним и троакаром, установленным в подвздошной области. При этом операцию начинали именно с забрюшинного этапа как в ЛС группе, так и в РА. После окончания поясничной лимфодиссекции вмешательство продолжали трансабдоминальным ЛС или РА доступом.

При выполнении РА операций минимально устанавливали 5 троакаров в случае ГЭ и столько же в случае добавления этапа ТЛАЭ.

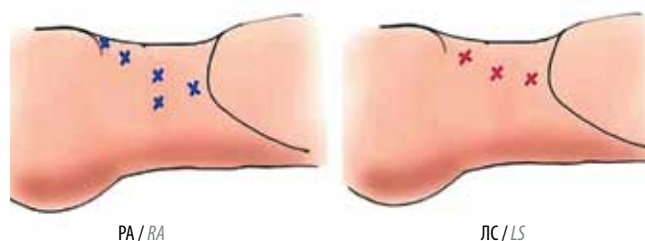


Рис. 2. Расположение троакаров при забрюшинных робот-ассистированных (РА) и лапароскопических (ЛС) лимфаденэктомиях (вид сбоку)

Fig. 2. Location of trocars in retroperitoneal robot-assisted (RA) and laparoscopic (LS) lymphadenectomies (side view)

При выполнении забрюшинной ПЛАЭ устанавливали 2 дополнительных троакара в направлении левого подреберья и 1 троакар ниже, в левой подвздошной области. Также ниже всех троакаров устанавливали троакар для ассистента.

Отличием в расположении троакаров при РА операциях по сравнению с ЛС была необходимость установки 4 троакаров для забрюшинного доступа и 1 дополнительного троакара для ассистента. При этом при лапароскопии на данном этапе использовали всего 3 троакара (рис. 2).

В наборе инструментов для РА операций использовали граспер, биполярный диссектор, ножницы с подключением к монополярной коагуляции. Через ассистентский троакар использовали аспиратор, при необходимости подавали и извлекали салфетки, вводили эндоконтейнеры. Во всех ЛС операциях использовали биполярный диссектор Ligasure Blunt диаметром 5 мм и грасперы. Все ЛС операции выполняли без маточного манипулятора. В РА операциях он был использован в единичных случаях. Все ГЭ и забрюшинные лимфаденэктомии выполнялись 2 врачами. При осуществлении тазовой ГЭ посредством лапароскопии дополнительно привлекали третьего ассистента, а при РА операциях на всех этапах ассистент был один, за исключением случаев, когда использовался маточный манипулятор.

Анализ данных проводился в стандартной программе Microsoft Excel. Для обработки информации использовались методы описательной статистики и критерий Стьюдента.

Результаты

Для сравнения технических характеристик малоинвазивных операций и состояния пациенток в каждой группе были проанализированы данные о длительности операций, ИМТ, возрасте, периоперационных осложнениях, а также количестве послеоперационных койко-дней, проведенных пациентками в стационаре.

Гистерэктомия. Всего в группе ГЭ выполнена 201 операция, из них 54 РА и 142 ЛС. Характеристика операций представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика лапароскопических и робот-ассистированных гистерэктомий

Table 3. Characteristics of laparoscopic and robot-assisted hysterectomies

Показатель Parameter	Робот-ассистированные операции (n = 54) Robot-assisted operations (n = 54)	Лапароскопические операции (n = 142) Laparoscopic operations (n = 142)
Возраст, лет Age, years	57,8 (38–81)	62 (30–88)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	29,2 (23–45)	33 (22–54)
Продолжительность операции, мин* Duration of the operation, minutes*	117 (70–200)	74,2 (30–120)
Осложнения, n (%) Complications, n (%)	2 (3,7)	0
Число койко-дней Number of bed-days	3,1	2

*Продолжительность операции имеет статистически значимое различие, $p < 0,0001$.*Duration of the operation has a statistically significant difference, $p < 0.0001$.

Таблица 4. Характеристика лапароскопических и робот-ассистированных гистерэктомий с тазовой лимфаденэктомией

Table 4. Characteristics of laparoscopic and robot-assisted hysterectomies with pelvic lymphadenectomy

Показатель Parameter	Робот-ассистированные операции (n = 12) Robot-assisted operations (n = 12)	Лапароскопические операции (n = 50) Laparoscopic operations (n = 50)
Возраст, лет Age, years	62,6 (51–72)	64 (46–80)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	31,2 (29–36)	31 (22–44)
Продолжительность операции, мин Duration of the operation, minutes	170 (90–190)	142 (70–160)
Количество удаленных лимфатических узлов Number of lymph nodes removed	14,3 (8–20)	16 (9–29)
Осложнения, n (%) Complications, n (%)	1 (8,3)	1 (2,0)
Число койко-дней Number of bed-days	3,3	2,5

Среди осложнений в группе РА операций зафиксирован случай тромбоэмболии легочной артерии в раннем послеоперационном периоде у пациентки, прооперированной с помощью Da Vinci, что привело к летальному исходу. Вторым осложнением стало внутрибрюшное кровотечение из троакарного доступа, развившееся в 1-е сутки послеоперационного периода, с общей кровопотерей объемом 1000 мл, потребовавшее впоследствии выполнения экстренного оперативного вмешательства. В группе ЛС ГЭ осложнений не было.

Гистерэктомия с ТЛАЭ. В группе ГЭ + ТЛАЭ выполнено 62 операции, из них 54 РА и 142 ЛС. Дополнительным критерием сравнения стало количество

удаленных лимфатических узлов. Характеристика операций представлена в табл. 4.

Средний объем кровопотери в обеих группах не превышал 30 мл. Из осложнений в группе РА хирургии зафиксировано ранение общей подвздошной вены при лимфаденэктомии за счет «соскакивания» одного инструмента с другого ввиду их пересечения друг с другом вне поля зрения. При этом эпизоде не произошло значимой кровопотери, вена была интракорпорально ушита. В группе ЛС операции в 1 случае произошло неполное пересечение запирающего нерва. Нерв был ушит интракорпорально. Неврологической симптоматики в послеоперационном периоде выявлено не было.

Таблица 5. Сравнение характеристик робот-ассистированных и лапароскопических забрюшинных поясничных лимфаденэктомий с продолжением тазовой лимфаденэктомией и пангистерэктомией

Table 5. Comparison of the characteristics of robot-assisted and laparoscopic retroperitoneal lumbar lymphadenectomies with continued pelvic lymphadenectomy and pangistherectomy

Показатель Parameter	Робот-ассистированные операции (n = 8) Robot-assisted operations (n = 8)	Лапароскопические операции (n = 16) Laparoscopic operations (n = 16)
Возраст, лет Age, years	58,5 (53–68)	56,3 (31–73)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	31,5 (29–35)	33,3 (24–49)
Продолжительность операции, мин Duration of the operation, minutes	328 (255–400)	200,9 (110–255)
Количество удаленных лимфатических узлов: Number of lymph nodes removed:		
тазовых pelvic	10,8 (7–16)	11,4 (6–19)
поясничных lumbar	7,75 (2–13)	7,64 (3–15)
Осложнения, n (%) Complications, n (%)	1 (12,5)	1 (6,3)
Число случаев перфорации брюшины Number of cases of peritoneal perforation	5	2
Число койко-дней Number of bed-days	4,1	3,5

Гистерэктомия с ТЛАЭ и ПЛАЭ. В группе ГЭ + ПЛАЭ + ТЛАЭ выполнено 24 операции, из них 8 РА и 16 ЛС. Характеристика операций представлена в табл. 5. Дополнительно зафиксировали количество перфораций брюшины на забрюшинном этапе лимфаденэктомии, которые приводили к необходимости завершения выполнения лимфаденэктомии и перехода к ТЛАЭ ввиду десуфляции забрюшинного пространства. Попытки ушивания брюшины удались только в 2 случаях: 1 в группе РА операций и 1 в группе ЛС (табл. 5).

Среди осложнений в РА группе в 1 случае произошло внутрибрюшное кровотечение из маточной артерии, объем которого составил около 1000 мл, что потребовало экстренной повторной операции лапаротомическим доступом. В ЛС группе в 1 случае была зафиксирована кишечная непроходимость, обусловленная попаданием петли тонкой кишки в запирательную ямку, что потребовало повторного хирургического лечения лапаротомическим доступом.

Обсуждение

При сравнении средней продолжительности операций получена статистически значимая разница. Так, ЛС ГЭ проводилась в среднем на 43 мин быстрее РА (74,2 мин против 117 мин) ($p < 0,001$). При выполнении ТЛАЭ средняя продолжительность РА операций была на 28 мин больше продолжительности ЛС операций

(142 мин против 170 мин) ($p < 0,001$). При добавлении этапа забрюшинной лимфаденэктомии продолжительность операций в РА группе была больше на 128 мин по сравнению с ЛС группой. Сопоставляя результаты с данными литературы, можно отметить более высокую скорость выполнения операций как в ЛС, так и в РА группе [12, 13].

Можно выделить 2 вероятные причины «лучших» временных характеристик ЛС операций по сравнению как с данными литературы, так и с РА группой нашего исследования. В первую очередь более длительные операции характерны для периода набора 2010–2015 гг., указанного в рандомизированных исследованиях. Технологии выполнения операций и представления об их этапах претерпели множество модернизаций. Вторая причина заключается в использовании современного инструментария в ЛС группе. При РА операциях использовалась комбинация биполярного диссектора и ножниц с монополярным электродом, что могло приводить к увеличению продолжительности операций в РА группе.

В литературе в отношении других вмешательств, таких как сакроколькопексия или простатэктомия, авторы аналогично указывают на более высокую продолжительность операций в РА группе [20–22]. Исследования о простатэктомиях и сакровагинопексиях – операциях, включающих этапы деликатного формирования

швов — часто содержат среди выводов определенные стилистические черты, характеризующие РА операции как прецизионные точные вмешательства с высококачественной визуализацией, что является субъективными показателями. Однако в разделе недостатков сообщается как о большей продолжительности операции, так и о более длительном общем пребывании пациенток в операционной [22, 23]. Такая же тенденция отмечается при операциях по поводу эндометриоза [23, 24].

Помимо несколько более сложного стереотипа движений в РА хирургии в сравнении с ЛС с использованием Ligasure, следует остановиться на ушивании влагалища. Особенность заключается в высокой плотности ткани, которую роботический иглодержатель не вполне надежно прокалывает иглой. Формирование лигатуры на влагалищной манжете нитью толщиной более 2–0 для робота является весьма грубым действием ввиду сравнительно деликатного характера инструментов. И наконец, разрывы влагалища после малоинвазивных операций, по данным литературы, происходят чаще именно в РА группе. Иностранные авторы предлагают 2 варианта решения этой проблемы: либо использовать «зубчатую» нить, либо ушивать влагалище ЛС доступом [25].

Представляется интересным остановиться на специфике работы хирургической бригады. Ассистент и медсестра в РА хирургии значительно меньше вовлечены в ход операции, чем при ЛС операции. В определенных случаях это может являться преимуществом. Однако при появлении необходимости в участии ассистента в операции ему потребуется определенное время, чтобы адаптировать свою пространственную ориентацию на работу в определенной зоне операции. При ЛС операции ассистент находится постоянно в состоянии пространственной адаптации. Этот факт особенно важен при выполнении забрюшинной лимфаденэктомии.

Одной из частых проблем ретроперитонеального доступа является перфорация брюшины, которая ведет к десуффляции забрюшинного пространства и невозможности продолжения операции этим доступом. В нашей практике это, как правило, происходило при замене инструментов или введении салфеток. При РА операциях перфорация брюшины происходила в 3 раза чаще, хотя и этот факт не продемонстрировал статистической значимости ввиду малой выборки.

Интересная точка зрения приводится в одном метаанализе [26], где авторы рассуждают о необходимости не только качественного обучения роботического хирурга, но и выделения высококвалифицированных операционных медсестер. Если предположить, что профессиональная медсестра в РА хирургии — вполне реальная перспектива, то профессиональный ассистент — намного более сложная задача ввиду

особенностей этого раздела хирургии. Позиция ассистента в РА хирургии своеобразна тем, что требует хороших навыков ЛС хирургии и не приближает врача к позиции консольного хирурга [27].

В послеоперационном периоде РА операций развилось 2 кровотечения: в одном случае — из троакарного отверстия, в другом — из маточной артерии. Сложно прокомментировать, почему данные осложнения не происходили при ЛС операциях, однако можно предположить, что в случае с троакарным отверстием РА стойка сильнее прижимает ткани, что приводит к отсроченным кровотечениям ввиду большей травматизации передней брюшной стенки.

В возникшей ситуации с маточной артерией, возможно, коагуляция биполярным диссектором менее надежна, чем коагуляция «умным» биполярным инструментом. В другом приведенном случае произошло повреждение общей подвздошной вены за счет «соскакивания» одной РА «руки» с другой вне поля зрения. Отсутствие ощущений от напряжения инструментов в этом случае сыграло значимо негативную роль. Следует отметить, что в объеме кровопотери в среднем не было никакой разницы между сравниваемыми группами.

В нашем исследовании не проводилось гемотрансфузий, описываемых в литературе [12, 13]. В одной из публикаций по поводу сравнения РА и ЛС операций в гинекологии также демонстрируется преобладание осложнений в РА группе [28]. Интересно сформулировано заключение в одном метаанализе [29], в который вошло 2115 пациенток. Приведены результаты, согласно которым операции в РА группе дольше на 29,5 мин, и авторы заявляют, что это статистически значимо. Но достоверность приводится и при сравнении объема кровопотери, где разница с преимуществом в РА группе составила 86 мл, а общая кровопотеря составила до 150 мл в обеих группах. Часто при такой кровопотере ее объем формулируется как «минимальный».

При РА операциях конверсии происходили реже, чем при ЛС. В настоящее время конверсия доступа может быть трактована как крайне нежелательное явление, причина которого — неправильный отбор пациентов для конкретной операции. В представленном нами исследовании конверсий удалось избежать.

Интересно отметить специфические особенности РА операций по сравнению с традиционной лапароскопией. ЛС хирургия имеет ряд недостатков, связанных с наличием двухмерного изображения, ограниченного диапазона движения инструментов. В РА системе эти недостатки исключаются благодаря наличию трехмерного изображения, высокой четкости, хирургических инструментов с технологией EndoWrist, которая увеличивает амплитуду движения инструментов (7 степеней свободы движения), позволяет выполнять

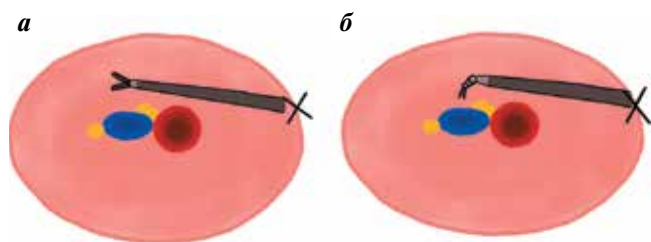


Рис. 3. Положение лапароскопического инструмента при попытке паракавальной лимфаденэктомии из левостороннего доступа при поясничной забрюшинной лимфаденэктомии (а) и положение инструмента для робот-ассистированных операций (б)

Fig. 3. The position of the laparoscopic instrument when attempting paracaval lymphadenectomy from the left-sided approach during lumbar retroperitoneal lymphadenectomy (a) and the position of the tool for robot-assisted operations (b)

изгиб инструмента на 90°, стабилизирует движения и уменьшает тремор. Однако в нашем исследовании это свойство продемонстрировало преимущество только в 1 случае.

При выполнении забрюшинной ПЛАЭ при установке инструментов у пациентки слева при РА операции можно выполнить из этого доступа и аортокавальную, и паракавальную лимфодиссекцию, в отличие от ЛС операции, при которой за счет «прямых» инструментов вена находится дальше и ниже аорты, ко-

торая не позволяет адекватно манипулировать в проекции нижней полой вены (рис. 3).

Лучшая эргономика достигается также благодаря расположению хирурга в положении сидя, расположению рук хирурга на специальных подлокотниках [15].

Что касается перспектив, возможно, именно РА технологии в купе с системами искусственного интеллекта позволят синергировать методы лучевой диагностики и хирургической визуализации и реализовать действительно малоинвазивные single-port-технологии [26, 30–32].

Выводы

Опираясь на собственный клинический опыт, вопреки общепринятому мнению можно утверждать, что ЛС операции по многочисленным показателям имеют ряд преимуществ перед РА. ЛС операции демонстрируют меньшую продолжительность выполнения, меньшее число периоперационных осложнений, а также более контролируемую обстановку в операционном поле. Наш опыт показывает, что РА хирургия в онкогинекологии находится в самом начале своего развития и имеет серьезный потенциал. Реальная и трезвая оценка ее характеристик определит правильное направление развития данной технологии в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hatzinger M., Badawi K., Langbein S., Häcker A. The seminal contribution of Georg Kelling to laparoscopy. *J Endourol* 2005;19(10):1154–6. DOI: 10.1089/end.2005.19.1154
2. Goh P., Kum C.K. Laparoscopic Billroth II gastrectomy: A review. *Surg Oncol* 1993;2(Suppl 1):13–8.
3. Alkatout I., Mechler U., Mettler L. et al. The development of laparoscopy – a historical overview. *Front Surg* 2021;8:799442. DOI: 10.3389/fsurg.2021.799442
4. Falcone T., Goldberg J., Garcia-Ruiz A. et al. Full robotic assistance for laparoscopic tubal anastomosis: A case report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1999;9(1):107–13. DOI: 10.1089/lap.1999.9.10
5. Alip S.L., Kim J., Rha K.H., Han W.K. Future platforms of robotic surgery. *Urol Clin North Am* 2022;49(1):23–38. DOI: 10.1016/j.ucl.2021.07.008
6. Diaz-Arrastia C., Jurnalov C., Gomez G., Townsend C. Laparoscopic hysterectomy using a computer-enhanced surgical robot. *Surg Endosc* 2002;16:1271–3.
7. Di Marco D.S., Chow G.K., Gertman M.T. Robotic-assisted laparoscopic sacrocolpopexy for treatment of vaginal vault prolapse. *Urology* 2004;63(2):373–6.
8. Sert B.M., Abeler V.M. Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection – case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:531–3.
9. Davol P., Sumfest J., Rukstalis D. Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *Urology* 2006;67(1):199. DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.022
10. Lambaudie E., Narducci F., Leblanc E. et al. Robotically assisted laparoscopy for paraaortic lymphadenectomy. *Surg Endosc* 2012;26(9):2430–5. DOI: 10.1007/s00464-012-2205-8
11. Alshowaikh K., Karpinska-Leydier K., Amirhalingam J. et al. Surgical and patient outcomes of robotic versus conventional laparoscopic hysterectomy: A systematic review. *Cureus* 2021;13(8):e16828. DOI: 10.7759/cureus.16828
12. Mäenpää M.M., Nieminen K., Tomás E.I. et al. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):588.e1–588.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.005
13. Narducci F., Bogart E., Hebert T. et al. Severe perioperative morbidity after robot-assisted versus conventional laparoscopy in gynecologic oncology: Results of the randomized ROBOGYN-1004 trial. *Gynecol Oncol* 2020;158(2):382–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.010
14. Watrowski R., Kostov S., Alkatout I. Complications in laparoscopic and robotic-assisted surgery: definitions, classifications, incidence and risk factors – an up-to-date review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2021;16(3):501–25. DOI: 10.5114/wiitm.2021.108800
15. Хатков И.Е., Пономарева И.Н., Логинова Е.А. и др. Робот-ассистированная лапароскопия в лечении онкологических гинекологических заболеваний. *Эндоскопическая хирургия* 2020;26(2):50–7. DOI: 10.17116/endoskop20202602150
16. Khatkov I.E., Ponomareva I.N., Loginova E.A. et al. Robot-assisted laparoscopy in the treatment of gynecological oncological diseases. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2020;26(2):50–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop20202602150
17. Schwaibold H., Wiesend F., Bach C. The age of robotic surgery – is laparoscopy dead? *Arab J Urol* 2018;16(3):262–9. DOI: 10.1016/j.aju.2018.07.003

17. Desille-Gbaguidi H., Hebert T., Paternotte-Villemagne J. et al. Overall care cost comparison between robotic and laparoscopic surgery for endometrial and cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171(2):348–52. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.025
18. Rowe C.K., Pierce M.W., Tecci K.C. et al. A comparative direct cost analysis of pediatric urologic robot-assisted laparoscopic surgery versus open surgery: Could robot-assisted surgery be less expensive? *J Endourol* 2012;26(7):871–7. DOI: 10.1089/end.2011.0584
19. Lotan Y. Is robotic surgery cost-effective: no. *Curr Opin Urol* 2012;22(1):66–9. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32834d4d76
20. Restaino S., Mereu L., Finelli A. et al. Robotic surgery vs laparoscopic surgery in patients with diagnosis of endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg* 2020;14(5):687–94. DOI: 10.1007/s11701-020-01061-y
21. Yang J., He Y., Zhang X. et al. Robotic and laparoscopic sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse: A systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2021;9(6):449. DOI: 10.21037/atm-20-4347
22. Попов А.А., Атрошенко К.В., Слободянюк Б.А. и др. Лапароскопическая и робот-ассистированная сакроколькопексия в лечении пациенток с генитальным пролапсом. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016;16(2):65–9. Popov A.A., Atroshenko K.V., Slobodyanyuk B.A. et al. Laparoscopic and robot-assisted sacrocolpopexy in the treatment of patients with genital prolapse. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2016;16(2):65–9. (In Russ.).
23. Chang C.L., Chen C.H., Chang S.J. Comparing the outcomes and effectiveness of robotic-assisted sacrocolpopexy and laparoscopic sacrocolpopexy in the treatment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2022;33(2):297–308. DOI: 10.1007/s00192-021-04741-x
24. Gitas G., Hanker L., Rody A. et al. Robotic surgery in gynecology: Is the future already here? *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2022;31(6):815–24. DOI: 10.1080/13645706.2021.2010763
25. Bogliolo S., Ferrero S., Cassani C. et al. Single-site versus multiport robotic hysterectomy in benign gynecologic diseases: A retrospective evaluation of surgical outcomes and cost analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(4):603–9. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.02.006
26. Senol Celik S., Ozdemir Koken Z., Canda A.E., Esen T. Experiences of perioperative nurses with robotic-assisted surgery: A systematic review of qualitative studies. *J Robot Surg* 2023;17(3):785–95. DOI: 10.1007/s11701-022-01511-9
27. Harmanli O., Solak S., Bayram A. et al. Optimizing the robotic surgery team: An operations management perspective. *Int Urogynecol J* 2021;32(6):1379–85. DOI: 10.1007/s00192-020-04527-7
28. Rafique M., Aziz T., Al-Suwailem S. Outcomes of robot-assisted laparoscopic gynecological surgery. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020;30(3):254–8. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.03.254
29. Marchand G., Taher Masoud A., Abdelsattar A. et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic radical hysterectomy vs. robotic assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;289:190–202. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.09.002
30. Потапов П.А., Тимошенко Д.С., Армашов В.П. и др. Роботическая хирургия: вчера, сегодня, завтра. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;(11):29–35. DOI: 10.17116/hirurgia202211129 Potapov P.A., Timoshenko D.S., Armashov V.P. et al. Robotic-assisted surgery: Yesterday, today, tomorrow. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogov = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2022;(11):29–35. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202211129
31. Capozzi V.A., Armano G., Rosati A. et al. The robotic single-port platform for gynecologic surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Updates Surg* 2021;73(3):1155–67. DOI: 10.1007/s13304-020-00812-8
32. Lai A., Chen G.L., Di Meo N.A., Crivellaro S. Single-port robotic surgery: General principles and troubleshooting. *J Endourol* 2022;36(S2):S25–S28. DOI: 10.1089/end.2022.0313

Вклад авторов

В.А. Алимов, Д.Н. Греков, Е.Г. Новикова: разработка дизайна исследования, анализ данных, редактирование статьи;
А.М. Данилов, А.Ю. Маслова, Н.Ю. Полякова: написание статьи, подготовка рисунков;
А.В. Сажина, П.Н. Афанасова: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, обработка данных, подготовка литературы по теме публикации.

Authors' contributions

V.A. Alimov, D.N. Grekov, E.G. Novikova: study design development, data analysis, article editing;
A.M. Danilov, A.Yu. Maslova, N.Yu. Polyakova: writing the article, preparing pictures;
A.V. Sazhina, P.N. Afanasova: review of publications on the topic of the article, collection of material, data processing, preparation of literature on the topic of publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Алимов / V.A. Alimov: <https://orcid.org/0000-0002-6423-3917>
Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0002-5142-1302>
А.М. Данилов / A.M. Danilov: <https://orcid.org/0009-0009-1292-2807>
А.Ю. Маслова / A.Yu. Maslova: <https://orcid.org/0000-0001-7283-5793>

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 ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 15 от 13 ноября 2023 г.).
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (protocol No. 15 dated November 13, 2023).

Статья поступила: 18.12.2023. **Принята к публикации:** 27.12.2023.

Article submitted: 18.12.2023. **Accepted for publication:** 27.12.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-114-123>



Параметры опухолевого микроокружения как предиктор длительности клинической эффективности иммунотаргетной терапии при прогрессирующем или метастатическом раке эндометрия: пилотное многоцентровое наблюдательное исследование

А.А. Мальцева¹, А.Ю. Калинин¹, Н.В. Крахмаль^{1, 2}, Н.М. Чернорубашкина³, Е.С. Мартынова⁴, Р.А. Зуков⁴, А.А. Гофман⁵, А.Б. Виллерт¹, О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1, 2}, Л.А. Таширева¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634009 Томск, ул. Московский тракт, 2;

³ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

⁴ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁵ КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к

Контакты: Любовь Александровна Таширева lkleptsova@mail.ru

Введение. Включение лenvатиниба в схему иммунотерапии у больных MSS/pMMR раком эндометрия (РЭ) обусловлено его способностью модулировать микроокружение опухоли, что позволяет использовать пембролизумаб в низкоиммунотенных опухолях. Тем не менее только у 30 % пациенток с прогрессирующим или метастатическим РЭ при комбинированном лечении пембролизумабом и лenvатинибом наблюдается клинический ответ. В связи с этим очевидна потребность в выявлении биомаркеров, позволяющих точно отбирать кандидаток для данного вида терапии.

Цель исследования – определение предикторной ценности субпопуляций лимфоцитов и макрофагов, экспрессии на них PD-1, экспрессии эстрогеновых рецепторов, а также плотности сосудов при иммунотаргетной терапии прогрессирующего или метастатического РЭ.

Материалы и методы. Проведено открытое нерандомизированное обсервационное ассоциативное исследование, включавшее в общей сложности 22 пациентки с прогрессирующим или метастатическим MSS/pMMR РЭ, которые получали терапию пембролизумабом и лenvатинибом. В качестве параметра для стратификации пациенток была использована продолжительность клинической эффективности. С помощью TSA-ассоциированной мультиплексной иммунофлуоресценции были проанализированы доли CD8+ Т-лимфоцитов, CD20+ В-лимфоцитов, FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов и CD163+ макрофагов в образцах опухоли до начала иммунотаргетной терапии.

Результаты. Были обнаружены 3 параметра микроокружения, которые связаны с продолжительностью клинической эффективности: доля CD20+ В-лимфоцитов, доля FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов и соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении. Однако наибольшей предикторной ценностью обладало соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов, значение которого ниже 3,219 было ассоциировано с длительной клинической эффективностью у больных прогрессирующим или метастатическим РЭ.

Выводы. Соотношение цитотоксических и В-лимфоцитов в микроокружении является надежным предикторным маркером длительности периода клинической эффективности иммунотаргетной терапии при прогрессирующем или метастатическом РЭ.

Ключевые слова: рак эндометрия, иммунотаргетная терапия, предикторы ответа, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Мальцева А.А., Калинин А.Ю., Крахмаль Н.В. и др. Параметры опухолевого микроокружения как предиктор длительности клинической эффективности иммунотаргетной терапии при прогрессирующем или метастатическом раке эндометрия: пилотное многоцентровое наблюдательное исследование. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):114–23. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-114-123>

Tumor microenvironment parameters as a predictor of the duration of clinical effectiveness of immunotargeted therapy in advanced or metastatic endometrial cancer: A pilot multicenter observational study

A.A. Maltseva¹, A.Yu. Kalinchuk¹, N.V. Krakhmal^{1, 2}, N.M. Chernorubashkina³, E.S. Martynova⁴, R.A. Zukov⁴, A.A. Gofman⁵, A.B. Villert¹, O.N. Churuksaeva¹, L.A. Kolomiets^{1, 2}, L.A. Tashireva¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

³Regional Oncology Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

⁴Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁵Altai Regional Oncology Dispensary; 10k Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia

Contacts: Lyubov Aleksandrovna Tashireva lkleptsova@mail.ru

Background. The inclusion of lenvatinib in the immunotherapy regimen for patients with MSS/pMMR endometrial cancer (EC) is due to its ability to modulate the tumor microenvironment, which allows the use of pembrolizumab in low-immunogenic tumors. However, only 30 % of patients with advanced or metastatic EC have a clinical response when treated with pembrolizumab and lenvatinib. In this regard, there is an obvious need to identify biomarkers that allow accurate selection of candidates for this type of therapy.

Aim. To determine the predictive value of subpopulations of lymphocytes and macrophages, their expression of PD-1, expression of estrogen receptors, as well as vessel density in immunotargeted therapy for advanced or metastatic EC.

Materials and methods. An open-label non-randomized observational association study was performed, involving a total of 22 patients with advanced or metastatic MSS/pMMR EC treated with pembrolizumab and lenvatinib. Duration of clinical effectiveness was used as a parameter to stratify patients. Using TSA-associated multiplex immunofluorescence, the proportions of CD8+ T lymphocytes, CD20+ B lymphocytes, FoxP3+ T regulatory lymphocytes and CD163+ macrophages in tumor samples before the start of immunotargeted therapy were analyzed.

Results. Three microenvironmental parameters were found to be associated with duration of clinical efficacy: the proportion of CD20+ B cells, the proportion of FoxP3+ T regulatory lymphocytes, and the ratio of CD8+/CD20+ lymphocytes in the tumor microenvironment. However, the CD8+/CD20+ lymphocyte ratio had the greatest predictive value; a value below 3.219 was associated with long clinical efficacy in patients with advanced or metastatic EC.

Conclusion. The ratio of cytotoxic and B-lymphocytes in the microenvironment is a reliable predictor marker of the duration of the period of clinical effectiveness of immunotargeting therapy in advanced or metastatic EC.

Keywords: endometrial cancer, immunotargeted therapy, predictors of response, progression-free survival

For citation: Maltseva A.A., Kalinchuk A.Yu., Krakhmal N.V. et al. Tumor microenvironment parameters as a predictor of the duration of clinical effectiveness of immunotargeted therapy in advanced or metastatic endometrial cancer: A pilot multicenter observational study. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):114–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-114-123>

Введение

В России в 2022 г. рак эндометрия (РЭ) занял 3-е место по заболеваемости среди всех злокачественных новообразований у женщин [1]. На прогноз, тактику лечения пациенток, а также риск рецидива заболевания после первичного лечения влияют стадия и гистологические характеристики опухоли. При III и IV стадиях 5-летняя выживаемость составляет 50 и 15 % соответственно [2, 3]. Тактика лечения пациенток после прогрессирования РЭ зависит от некоторых факторов, однако в качестве 1-й линии системной терапии «золотым стандартом» себя зарекомендовала комбинация паклитаксела и карбоплатина [4]. Выбор 2-й и следующих линий химиотерапии ограничен в связи с неудовлетворительными показателями эффективности препаратов.

Так, на фоне монотерапии таксанами или доксорубицином частота объективного ответа составляет лишь 20 % [5, 6]. В 2017 г. было одобрено применение пембролизумаба в качестве терапии 2-й линии при микросателлитнеустойчивых (microsatellite instable, MSI) опухолях вне зависимости от их типа, в том числе и для РЭ [7], а в 2020 г. для микросателлитстабильных (microsatellite stable, MSS) опухолей — комбинация пембролизумаба и леватиниба. Тем не менее добиться подтвержденного объективного ответа при применении леватиниба в сочетании с пембролизумабом удалось только у 32,4 % пациенток [8]. Таким образом, требуется оптимизация сопроводительной диагностики для проведения иммунотаргетной терапии при прогрессирующем РЭ. Следует отметить, что положительная экспрессия PD-L1

не является показанием для назначения пембролизумаба и не имеет прогностической значимости при РЭ [9]. Этот факт подтверждает высказанное нами ранее предположение о том, что предсуществующее микроокружение опухоли вносит существенное влияние в реализацию эффектов иммунотерапии, которое зачастую не зависит от экспрессии PD-L1 [10].

Современные достижения в поиске дополнительных предикторных маркеров иммунотаргетной терапии весьма скудны и ограничены данными о том, что положительная экспрессия рецепторов к эстрогену (ER) ассоциировалась со значительным преимуществом в длительности периода без прогрессирования [11], а также о том, что высокий уровень мутационной нагрузки давал преимущества при иммунотаргетной терапии [12]. Среди биомаркеров эффективности терапии пембролизумабом в монорежиме называют опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, высокое соотношение CD8⁺/FoxP3⁺ лимфоцитов [13]. Подобного рода исследования для MSS прогрессирующего РЭ не проводились.

Основным противоопухолевым механизмом действия ленватиниба является антиангиогенная активность, реализуемая за счет ингибирования рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3, рецептора фактора роста фибробластов 4, рецептора фактора роста тромбоцитов α , RET и KIT [14]. Наряду с этим имеются сведения об иммуномодулирующем свойстве ингибиторов ангиогенеза. В мышинной модели ленватиниб существенно снижал популяцию опухолиассоциированных макрофагов и увеличивал долю CD8⁺ Т-клеток, что приводило к повышению противоопухолевой активности ингибиторов PD-1 [15, 16]. У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой рецидивные опухоли, леченные ленватинибом, имели более низкую экспрессию PD-L1 и инфильтрацию Т-регуляторных лимфоцитов по сравнению с соответствующими первичными опухолями [17].

Цель исследования — определение предикторной ценности субпопуляций лимфоцитов и макрофагов, экспрессии на них PD-1, экспрессии ER, а также плотности сосудов при иммунотаргетной терапии прогрессирующего или метастатического РЭ.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены 22 пациентки с прогрессирующим или метастатическим MSS/pMMR РЭ, получавшие терапию по следующей схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 30-минутная инфузия каждые 3 нед + ленватиниб 20 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно в Научно-исследовательском институте онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Красноярском краевом онкологическом диспансере, Иркутском онкологическом диспансере

и Алтайском краевом онкологическом диспансере. Продолжительность клинической эффективности (ПКЭ) использовалась как первичная конечная точка, на основании оценки которой формировались группы сравнения. ПКЭ определялась как время от начала иммунотаргетной терапии до прогрессирования заболевания, смерти у пациенток, достигших полного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания в течение 24 нед или даты последнего наблюдения данных пациенток [18]. ПКЭ является наиболее выигрышной первичной конечной точкой, используемой в клинических исследованиях, в которых стабилизация заболевания с целью продления выживаемости является основной целью.

Иммуногистохимический анализ. Иммуногистохимическое окрашивание проводили в соответствии со стандартными протоколами на тканях первичной опухоли с помощью иммуноштейнера Bond Max (Leica, США). Срезы депарафинизировали и регидратировали, инкубируя в ксилоле, этаноле и воде. Эндогенную пероксидазную активность блокировали с помощью блока эндогенных ферментов. Демаскировку антигена проводили в ЭДТА-буфере (pH 9,0). Использовали антитела против CD31 (клон 1A10, Leica, США) и против ER (клон 6F11, Leica, США) в соответствии с инструкциями производителя. Контрокрашивание выполняли раствором гематоксилина Майера (Leica, США) и заключали средой «Витрогель». Окрашивание оценивали с помощью микроскопа Axio Scope A1 (Zeiss, Германия). Количественно определяли плотность микрососудов в соответствии с методом, описанным A.J. Guidi и соавт. [19]. Подсчет проводили в “hot spots” в 10 полях зрения ($\times 400/0,65$), значение выражали как среднее количество микрососудов в поле зрения ($0,237 \text{ мм}^2$). Микрососуд определялся как любая эндотелиальная клетка с коричневым иммуноокрашиванием. Экспрессию эстрогеновых рецепторов выражали в % экспрессирующих клеток на 100 клеток опухоли.

TSA-ассоциированный многоцветный иммунофлуоресцентный анализ. Мультиплексное окрашивание было выполнено по методике, описанной ранее [20]. Использовались следующие антитела: против CD3 (Dako, 4B12), против CD8 (Dako, C8/144B), против CD20 (Dako, L260), против PD-1 (Abcam, NAT105), против FOXP3 (CellMarque, EP340). Анализ изображений проводили в программном обеспечении InForm[®]. Долю клеток рассчитывали в процентах от числа всех клеток стромы.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен с помощью программы Prism 10 (GraphPad, США). Для анализа достоверности различий количественных признаков использовали критерии Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса, для сравнения категориальных переменных — точный критерий Фишера, для оценки предикторной эффективности признака —

ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC), доверительного интервала (ДИ), а также чувствительность и специфичность порогового значения параметра. Выживаемость без прогрессирования оценивали как время от начала иммунотаргетной терапии в рамках исследования до первого случая прогрессирования или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Кривые выживаемости с ДИ были построены с помощью метода Каплана–Мейера. Однофакторный и многофакторный анализ выживаемости без прогрессирования проводили с помощью регрессионного анализа Кокса. Переменные со значением $p < 0,05$ в однофакторном анализе включались в многофакторный анализ.

Результаты

Все пациентки были разделены на 2 группы: с короткой ПКЭ ($n = 8$) и длительной ПКЭ ($n = 14$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,5 и 13,5 мес у больных с короткой и длительной ПКЭ соответственно. При сравнении основных клинико-патологических параметров у пациенток 2 групп не было обнаружено достоверных различий. Характеристика пациенток представлена в таблице.

Поскольку в комбинации с пембролизумабом применяется препарат ленватиниб, точкой приложения которого являются рецепторы тирозинкиназ, задействованные в проангиогенных механизмах, мы предположили, что плотность сосудов в опухоли до терапии может различаться и иметь ассоциацию с эффектом терапии. Плотность сосудов в первичной опухоли у больных с длительной ПКЭ составила 24,3 (12,70–49,00), что не отличалось от таковой у больных с короткой ПКЭ – 23,7 (20,60–26,60), $p = 0,86$.

Еще одним прогностически значимым маркером при РЭ является экспрессия ER. В нашем исследовании не было обнаружено достоверной ассоциации доли опухолевых клеток, экспрессирующих ER, с длительностью ответа на проводимую иммунотаргетную терапию (у больных с длительной ПКЭ – 52,5 (20,96–96,25) %, у больных с короткой ПКЭ – 99,0 (40,00–100,00) %, $p = 0,57$).

При оценке частоты встречаемости исследуемых клеточных популяций в микроокружении РЭ не было обнаружено различий в 2 группах больных. Оценка количественных различий позволила установить 2 клеточные популяции, ассоциированные с ПКЭ у пациенток с прогрессирующим РЭ (рис. 1).

Клинико-патологические параметры пациенток с прогрессирующим или метастатическим раком эндометрия
Clinicopathological parameters of patients with advanced or metastatic endometrial cancer

Показатель Parameter		Короткая ПКЭ Short DCE	Длительная ПКЭ Long DCE	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years		63,1 ± 7,8	59,9 ± 7,3	0,34
Стадия по FIGO, <i>n/N</i> (%) FIGO stage, <i>n/N</i> (%)	IA	0/8 (0)	2/14 (14,3)	0,42
	IB	2/8 (25,0)	1/14 (7,1)	
	II	2/8 (25,0)	4/14 (28,6)	
	IIIA	1/8 (12,5)	3/14 (21,4)	
	IIIC	0/8 (0)	2/14 (14,3)	
	IVB	3/8 (37,5)	2/14 (14,3)	
Гистологический тип опухоли, <i>n/N</i> (%) Histological type, <i>n/N</i> (%)	Эндометриоидная опухоль Endometrioid tumor	7/8 (87,5)	9/14 (64,3)	0,41
	Серозная опухоль Serous tumor	1/8 (12,5)	3/14 (21,4)	
	Карциносаркома Carcinosarcoma	0/8 (0)	2/14 (14,3)	
Степень злокачественности опухоли, <i>n/N</i> (%) Tumor grade, <i>n/N</i> (%)	I	2/8 (25,0)	2/14 (14,3)	0,15
	II	1/8 (12,5)	8/14 (57,1)	
	III	4/8 (50,0)	2/14 (14,3)	
	Нет данных No data	1/8 (12,5)	2/14 (14,3)	

Окончание таблицы
End of table

Показатель Parameter		Короткая ПКЭ Short DCE	Длительная ПКЭ Long DCE	p
Глубина инвазии миометрия, n/N (%) Myometrium involvement, n/N (%)	Нет No	1/8 (12,5)	0/14 (0)	0,24
	<50 %	3/8 (37,5)	3/14 (21,4)	
	>50 %	4/8 (50,0)	11/14 (78,6)	
Лимфоваскулярная инвазия, n/N (%) Lymphovascular invasion, n/N (%)	Нет No	2/8 (25,0)	8/14 (57,1)	0,34
	Есть Yes	3/8 (37,5)	3/14 (21,4)	
	Нет данных No data	3/8 (37,5)	3/14 (21,4)	
Висцеральные метастазы, n/N (%) Visceral metastases, n/N (%)	Нет No	1/8 (12,5)	4/14 (28,6)	0,61
	Есть Yes	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)	

Примечание. ПКЭ – продолжительность клинической эффективности.
Note. DCE – duration of clinical effectiveness.

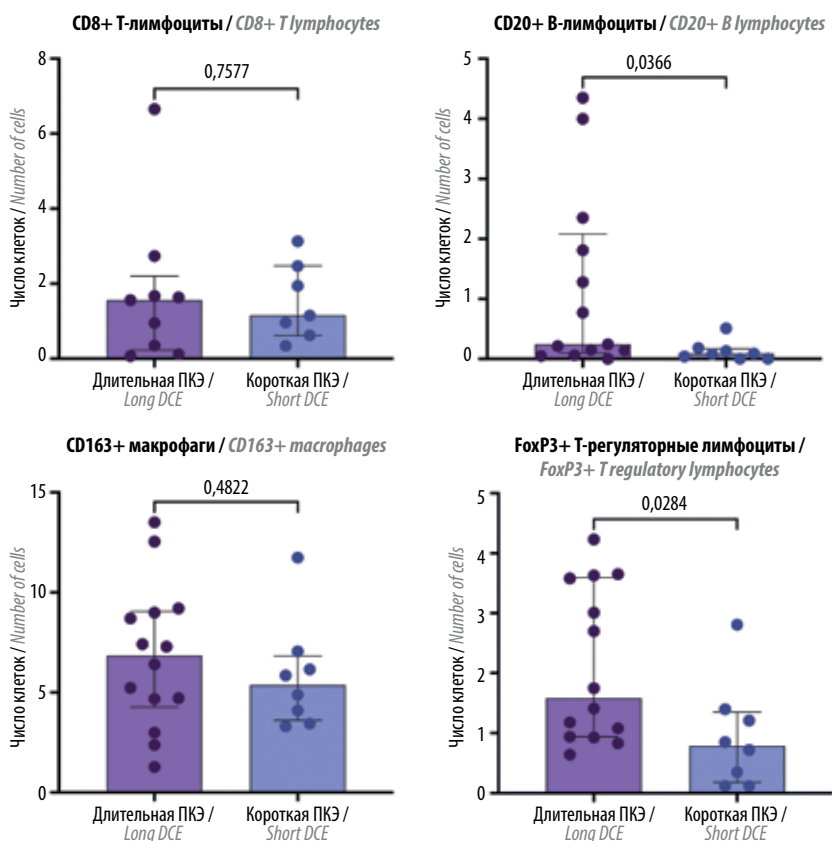


Рис. 1. Количество CD8+ Т-лимфоцитов, CD20+ В-лимфоцитов, FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов и CD163+ макрофагов в опухолевом микроокружении у больных прогрессирующим или метастатическим раком эндометрия в зависимости от продолжительности клинической эффективности (ПКЭ) иммунотаргетной терапии

Fig. 1. The proportion of CD8+ T lymphocytes, CD20+ B lymphocytes, FoxP3+ T regulatory lymphocytes, and CD163+ macrophages in the tumor microenvironment in patients with advanced or metastatic endometrial cancer according to the duration of clinical effectiveness (DCE) of immunotargeted therapy

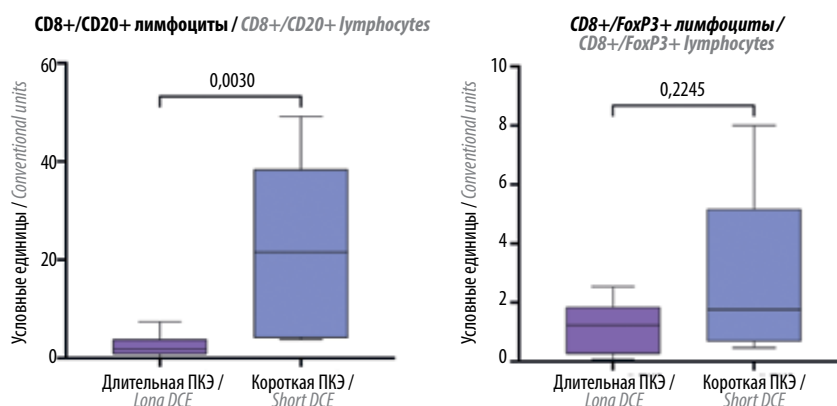


Рис. 2. Соотношение CD8+/CD20+, CD8+/FoxP3+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении у больных прогрессирующим или метастатическим раком эндометрия в зависимости от продолжительности клинической эффективности (ПКЭ) иммунотаргетной терапии

Fig. 2. The proportion of CD8+/CD20+, CD8+/FoxP3+ lymphocytes in the tumor microenvironment in patients with advanced or metastatic endometrial cancer according to the duration of clinical effectiveness (DCE) of immunotargeted therapy

У пациенток, имеющих длительную ПКЭ, доля CD20+ В-лимфоцитов в микроокружении опухоли была выше, чем у пациенток с короткой ПКЭ (0,24 (0,10–2,08) % против 0,08 (0,01–0,17) % соответственно, $p = 0,04$). Кроме того, различия были обнаружены в доле FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов, которая была выше у пациенток, имеющих длительную ПКЭ (1,58 (0,93–3,59) % против 0,78 (0,17–1,35) % соответственно, $p = 0,03$). Клинически значимой связи между ответом на терапию и долями CD8+ Т-лимфоцитов и CD163+ макрофагов не было выявлено (CD8+: длительный ответ – 1,56 (0,23–2,20) %, короткий – 1,15 (0,62–2,47) %, $p = 0,75$; CD163+: длительный ответ – 6,84 (4,25–9,04) %, короткий – 5,36 (3,60–6,82) %, $p = 0,48$).

Поскольку пембролизумаб связывается с PD-1 на клетках, мы сравнили долю PD-1+ клеток у больных в зависимости от ПКЭ. Доля PD-1+ клеток в микроокружении опухоли у больных с длительной ПКЭ составляла 0,62 (0,00–1,74) %, а у больных с короткой ПКЭ – 0,61 (0,02–1,23) %, $p = 0,72$. Также не было обнаружено достоверных различий в долях PD-1+ субпопуляций CD8+ Т-лимфоцитов, CD20+ В-лимфоцитов, FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов и CD163+ макрофагов ($p < 0,05$).

Поскольку изучаемые нами клетки относятся к разным типам иммунновоспалительной реакции, был проведен расчет соотношений CD8+/CD20+, CD8+/FoxP3+ лимфоцитов (рис. 2).

Достоверно большее соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов в микроокружении опухоли было обнаружено у больных с короткой ПКЭ (21,50 (4,13–38,36)) по сравнению с больными, у которых ПКЭ была длительной (1,83 (0,77–3,83), $p = 0,003$). Соотношение CD8+/FoxP3+ лимфоцитов в опухолевом микро-

окружении не различалось у 2 исследуемых групп пациенток ($p = 0,22$).

Далее с помощью ROC-анализа проводилось исследование предикторной ценности найденных параметров, для того чтобы выбрать наиболее чувствительный и специфичный (рис. 3).

Обнаружено, что с короткой ПКЭ связаны доля CD20+ В-лимфоцитов ниже 0,135 % (AUC (95 % ДИ) = 0,77 (0,58–0,98), $p = 0,036$, чувствительность 75,00 %, специфичность 76,92 %), доля FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов ниже 0,89 % (AUC (95 % ДИ) = 0,78 (0,58–0,98), $p = 0,029$, чувствительность 62,50 %, специфичность 85,71 %), соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов выше 3,219 (AUC (95 % ДИ) = 0,93 (0,81–1,00), $p = 0,004$, чувствительность 100 %, специфичность 80,00 %). Таким образом, при иммунотаргетной терапии у больных РЭ наибольшей предикторной ценностью обладает соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении.

Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса позволил показать, что соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении является независимым прогностическим фактором короткой выживаемости без прогрессирования (отношение рисков 16,39 (33,06–87,52), $p = 0,001$) при иммунотаргетной терапии у больных прогрессирующим или метастатическим РЭ (рис. 4).

У пациенток с соотношением CD8+/CD20+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении менее 3,219 за период наблюдения не было отмечено прогрессирования заболевания, в то время как у 75 % пациенток с соотношением CD8+/CD20+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении более 3,219 прогрессирование заболевания наблюдалось ($p = 0,001$).

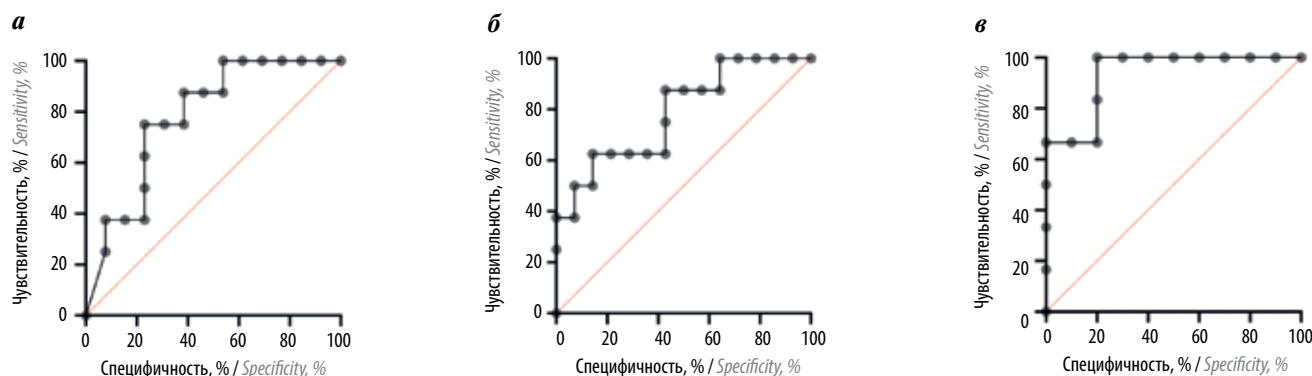


Рис. 3. Результаты ROC-анализа предикторной ценности доли CD20+ В-лимфоцитов (а), FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (б) и соотношения CD8+/CD20+ лимфоцитов (в) в опухолевом микроокружении у больных прогрессирующим или метастатическим раком эндометрия при иммунотаргетной терапии

Fig. 3. Results of ROC analysis of the predictive value of the proportion of CD20+ B lymphocytes (a), FoxP3+ T regulatory lymphocytes (б), and the ratio of CD8+/CD20+ lymphocytes (в) in the tumor microenvironment in patients with advanced or metastatic endometrial cancer during immunotargeted therapy

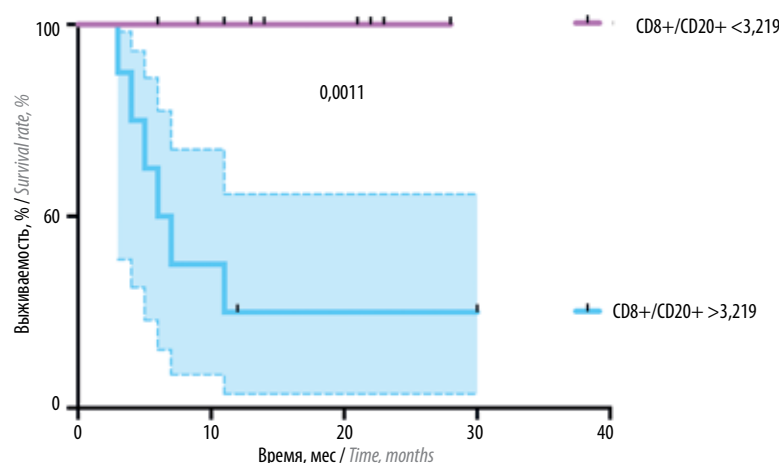


Рис. 4. Кривые выживаемости без прогрессирования (метод Каплана–Мейера с доверительными интервалами) больных прогрессирующим или метастатическим раком эндометрия в зависимости от соотношения CD8+/CD20+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении

Fig. 4. Progression-free survival curves (Kaplan–Meier method with confidence intervals) for patients with advanced or metastatic endometrial cancer depending on the ratio of CD8+/CD20+ lymphocytes in the tumor microenvironment

Обсуждение

Использование иммунотаргетной терапии у больных РЭ, по данным KEYNOTE-775, считается эффективным у 40 % пациенток [21]. В свою очередь, наш обобщенный опыт использования комбинации пембролизумаба и ленватиниба при прогрессирующем или метастатическом MSS/pMMR РЭ показывает, что достичь контроля над болезнью возможно у 60 % больных с медианой выживаемости без прогрессирования, равной 13,5 мес. В качестве клинического критерия деления пациенток на когорты в нашем исследовании была выбрана ПКЭ, поскольку оптимальна для исследований, в которых стабилизация заболевания с целью продления выживаемости является основной целью. Следует отметить, что по основным клинико-патологическим параметрам, ассоциированным с прогнозом при РЭ, пациентки с короткой и длительной ПКЭ

в нашем исследовании не различались. Основной гипотезой представленного исследования являлось то, что особенности клеточного состава опухолевого микроокружения могут быть ассоциированы с ПКЭ иммунотаргетной терапии. Данные, полученные нами, подтверждают высказанную гипотезу. Сразу 3 параметра микроокружения были связаны с ПКЭ: доля CD20+ В-лимфоцитов, доля FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов и соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении. Однако наибольшей предикторной ценностью обладало соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов, значение которого ниже 3,219 было ассоциировано с длительным ПКЭ. Иными словами, низкое число CD8+ лимфоцитов и/или высокое число CD20+ лимфоцитов сопряжено с эффективностью иммунотаргетной терапии у больных прогрессирующим или метастатическим РЭ. Поскольку количество

CD8+ лимфоцитов не было ассоциировано с ответом на терапию, вероятно, большее значение играет именно количество CD20+ лимфоцитов.

В ткани РЭ В-лимфоциты существуют преимущественно в третичных лимфоидных структурах, но обнаруживаются и изолированно в строме. Функция В-лимфоцитов в эндометрии не вполне выяснена, как было отмечено в обзоре М. Shen и соавт. [22]. Однако возможно, что В-лимфоциты внутри третичных лимфоидных структур функционируют как упорядоченные антиген-презентирующие клетки для окружающих Т-клеток, поскольку они экспрессируют маркеры активации, такие как CD69, HLA-DR и CD83, в большей степени, чем периферические В-лимфоциты [23]. Данные о том, что В-лимфоциты обладают предикторной значимостью при иммунотерапии РЭ, в литературе отсутствуют. Однако существуют работы, посвященные исследованию предикторной значимости В-лимфоцитов при иммунотерапии широкого ряда других злокачественных новообразований. В частности, в исследовании Z. Wu и соавт. определен кластер В-лимфоцитов, связанных с хорошим ответом на иммунотерапию у больных меланомой, глиобластомой, немелкоклеточным раком легкого, плоскоклеточной карциномой головы и шеи и почечно-клеточной карциномой. Дальнейший анализ, проведенный авторами, показал, что в ответивших на терапию опухолях было умеренно больше В-лимфоцитов памяти и значительно меньше наивных В-лимфоцитов [24]. В другом исследовании демонстрировалось, что количество В-лимфоцитов в исходной опухоли и после иммунотерапии было увеличено у больных, ответивших на терапию, по сравнению с не ответившими ($p < 0,05$) [25]. Рассуждая о механизмах участия В-лимфоцитов в реализации эффектов иммунотерапии, необходимо отметить, что в литературе описана способность В-лимфоцитов выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток [26]. Данный факт может объяснить значимую связь большего количества В-лимфоцитов с высокой эффективностью пембролизумаба, поскольку косвенно свидетельствует о вероятности наличия иммунного ответа в опухоли. Интересно, что литературы о вкладе В-лимфоцитов в механизмы действия левнатиниба нами обнаружено не было.

При проведении данного исследования мы получили подтверждение того, что в микроокружении опухолей больных с длительным ответом на иммунотаргетную терапию повышено число Т-регуляторных лимфоцитов. Одним из возможных механизмов действия пембролизумаба является супрессия функции FoxP3+/CD4+ Т-регуляторных клеток [27]. Кроме того, в исследованиях при гепатоцеллюлярной карциноме показано, что высокие уровни FGFR4 и Foxp3 обеспечивали иммунную толерантность и лучший ответ на терапию левнатинибом и пембролизумабом [17]. Это согласуется с полученными нами результатами у больных РЭ.

Найденный нами предикторный параметр ПКЭ при иммунотаргетной терапии в многофакторном анализе оказался и прогностическим, причем независимо от основных клинико-патологических параметров, традиционно связанных с прогнозом. В 2023 г. Международная федерация акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), пересматривая систему стадирования РЭ, обсуждала возможность использования молекулярной классификации и введение оценки лимфоваскулярной инвазии и размера метастазов в лимфатических узлах [28]. Анализ The Cancer Genome Atlas (TCGA) привел к комплексной классификации РЭ на 4 отдельные геномные группы: ультрамутированный POLE (POLEmut), гипермутированный с MSI-H или MMRd, p53-мутантный (p53abn) и неспецифический [29]. Каждой группе соответствует свой прогноз, при этом случаи с POLEmut РЭ обычно демонстрируют наилучший прогноз, а с p53abn РЭ — наихудший, в то время как остальные 2 категории имеют промежуточный прогноз. В нашем исследовании молекулярные типы РЭ не определяли, хотя статус MSS/pMMR исключает принадлежность наших больных к гипермутированному подтипу. Данные литературы указывают на прогностическую значимость выраженности инфильтрации микроокружения опухоли при разных молекулярных типах. Например, отмечено высокое содержание CD3+CD8+ и CD3+CD8-опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в опухолях POLE, а также увеличение количества В-клеток и плазматических клеток в строме опухолей POLE. Кроме того, недавние исследования показывают, что при РЭ количество В-лимфоцитов значительно выше в группах низкого риска, нежели в группах высокого риска [30]. Эти данные также подтверждают обнаруженную в нашем исследовании прогностическую ценность соотношения CD8+/CD20+ лимфоцитов при прогрессирующем или метастатическом РЭ.

Выводы

Оценка соотношения CD8+/CD20+ лимфоцитов в опухолевом микроокружении позволяет с чувствительностью 100 % и специфичностью 80 % стратифицировать больных прогрессирующим или метастатическим РЭ на группы с короткой и длительной ПКЭ терапии комбинацией пембролизумаба и левнатиниба. Кроме того, соотношение CD8+/CD20+ лимфоцитов обладает независимой связью с длительностью выживаемости без прогрессирования, а для его оценки требуется проведение рутинного иммуногистохимического исследования, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве простого и эффективного сурrogатного маркера при назначении иммунотаргетной терапии при MSS/pMMR прогрессирующем или метастатическом РЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023; 22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
- Rütten H., Verhoef C., van Weelden W.J. et al. Recurrent endometrial cancer: Local and systemic treatment options. Cancers (Basel) 2021;13(24):6275. DOI: 10.3390/cancers13246275
- Del Carmen M.G., Boruta D.M., Schorge J.O. Recurrent endometrial cancer. Clin Obstet Gynecol 2011;54(2):266–77. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318218c6d1
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли 2022;12(3S2–1): 260–75. 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. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2022;12(3S2–1):260–75. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275
- Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
- Fleming G.F. Second-line therapy for endometrial cancer: The need for better options. J Clin Oncol 2015;33(31):3535–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.7225
- Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. Clin Cancer Res 2019;25(13):3753–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070
- Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. 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;41(16):2904–10. DOI: 10.1200/JCO.2022.02152
- Maiorano B.A., Maiorano M.F.P., Cormio G. et al. How immunotherapy modified the therapeutic scenario of endometrial cancer: A systematic review. Front Oncol 2022;12:844801. DOI: 10.3389/fonc.2022.844801
- Таширева Л.А., Муравьева Д.Т., Попова Н.О. и др. Параметры микроокружения опухоли определяют эффективность анти-PD-1/PD-L1-терапии. Биохимия 2021;86(11):1677–86. DOI: 10.31857/S0320972521110063
Tashireva L.A., Muravyova D.T., Popova N.O. et al. Tumor micro-environment parameters determine the effectiveness of anti-PD-1/PD-L1 therapy. Biokhimiya = Biochemistry 2021;86(11):1677–86. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0320972521110063
- Liontos M., Papanota A.M., Svarna A. et al. Immunohistochemical expression of ER and p53 as predictive biomarkers of immunotherapy in endometrial cancer. JCO 2023;41(16 Suppl):e17626. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e17626
- Goodman A.M., Sokol E.S., Frampton G.M. et al. Microsatellite-stable tumors with high mutational burden benefit from immunotherapy. Cancer Immunol Res 2019;7(10):1570–3. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0149
- De Jong R., Leffers N., Boezen H. et al. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer. Gynecol Oncol 2009;114(1):105–10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.022
- Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell 2014;6:18. DOI: 10.1186/2045-824X-6-18
- Kato Y., Tabata K., Kimura T. et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. PLoS One 2019;14(2):e0212513. DOI: 10.1371/journal.pone.0212513
- Kimura T., Kato Y., Ozawa Y. et al. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model. Cancer Sci 2018;109(12):3993–4002. DOI: 10.1111/cas.13806
- Yi C., Chen L., Lin Z. et al. Lenvatinib targets FGF receptor 4 to enhance antitumor immune response of anti-programmed cell death-1 in HCC. Hepatology 2021;74(5):2544–60. DOI: 10.1002/hep.31921
- Delgado A., Guddati A.K. Clinical endpoints in oncology – a primer. Am J Cancer Res 2021;11(4):1121–31.
- Guidi A.J., Berry D.A., Broadwater G. et al. Association of angiogenesis in lymph node metastases with outcome of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(6):486–92. DOI: 10.1093/jnci/92.6.486
- Таширева Л.А., Попова Н.О., Алифанов В.В. и др. Иммунологические предикторы терапевтической эффективности применения эрибулина при местно-распространенном или метастатическом раке молочной железы: пилотное исследование. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):48–55. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-48-55
Tashireva L.A., Popova N.O., Alifanov V.V. et al. Immunological predictors of the therapeutic efficacy of eribulin in locally advanced or metastatic breast cancer: A pilot study. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2021;17(4):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-48-55
- Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Study 309-KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
- Shen M., O'Donnell E., Leon G. et al. The role of endometrial B cells in normal endometrium and benign female reproductive pathologies: A systematic review. Hum Reprod Open 2021;2022(1):hoab043. DOI: 10.1093/hropen/hoab043
- Shen M., Child T., Mittal M. et al. B cell subset analysis and gene expression characterization in mid-luteal endometrium. Front Cell Dev Biol 2021;9:709280. DOI: 10.3389/fcell.2021.709280
- Wu Z., Zhou J., Xiao Y. et al. CD20+CD22+ADAM28+ B cells in tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. Front Immunol 2022;13:865596. DOI: 10.3389/fimmu.2022.865596
- Cowan M., Xie P., Chen S. et al. Immune markers of response to pembrolizumab and guadecitabine in platinum resistant ovarian cancer utilizing multiplex immunohistochemistry (mIHC). Gynecol Oncol 2021;162(1):S28, S29. DOI: 10.1016/S0090-8258(21)00699-5
- Sharonov G.V., Serebrovskaya E.O., Yuzhakova D.V. et al. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2020;20(5):294–307. DOI: 10.1038/s41577-019-0257-x
- Flynn J.P., Gerriets V. Pembrolizumab. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls, 2023.
- Zheng W. Molecular classification of endometrial cancer and the 2023 FIGO staging: Exploring the challenges and opportunities for pathologists. Cancers 2023;15:4101. DOI: 10.3390/cancers15164101
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113
- Zhao Z., Zheng B., Zheng J. et al. Integrative analysis of inflammatory response-related gene for predicting prognosis and immuno-therapy in glioma. J Mol Neurosci 2023;73(7–8):608–27. DOI: 10.1007/s12031-023-02142-x

Вклад авторов

А.А. Мальцева: получение данных для анализа, написание статьи;

А.Ю. Калинин, Н.В. Крахмаль, Н.М. Чернорубашкина, Е.С. Мартынова, Р.А. Зуков, А.А. Гофман, А.Б. Виллерт, О.Н. Чуруксаева: получение данных для анализа;

Л.А. Коломиец: редактирование статьи;

Л.А. Таширева: разработка дизайна исследования, редактирование статьи, получение финансирования.

Authors' contributions

A.A. Maltseva: obtaining data for analysis, writing the article;

A.Yu. Kalinchuk, N.V. Krakhmal, N.M. Chernorubashkina, E.S. Martynova, R.A. Zukov, A.A. Gofman, A.B. Villert, O.N. Churuksaeva: obtaining data for analysis;

L.A. Kolomiets: editing the article;

L.A. Tashireva: study design development, editing the article, obtaining funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10033-П).

Funding. The study was performed with financial support from the Russian Science Foundation (grant No. 20-75-10033-P).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования и использование персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. All patients signed an informed consent on participation in the study and the use of their personal data.

Первичная циторедуктивная хирургия с последующей химиотерапией в сравнении с неоадъювантной химиотерапией с последующей циторедукцией в качестве лечения III и IV стадий рака яичника (обзор литературы)

Е.В. Сибирская^{1–3}, П.О. Никифорова⁴, Н.Р. Рабаданова⁵

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

²Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

³кафедра акушерства и гинекологии им. акад. Г.М. Савельевой ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Полина Олеговна Никифорова pol_nikiforova@mail.ru

Стандартное лечение распространенного рака яичников (РЯ) состоит из комбинации химиотерапии и циторедуктивной хирургии, однако практика варьирует в зависимости от порядка проведения этих 2 процедур: неоадъювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедукцией или первичная циторедукция с последующей адъювантной химиотерапией. Цель настоящей работы – провести оценку методов лечения РЯ III и IV стадий по FIGO. В обзор включены публикации на английском языке из баз данных PubMed, CochraneLibrary и Google Scholar на тему применения неоадъювантной терапии и первичной циторедукции при поздних стадиях РЯ (III–IV по FIGO). Было выявлено 6 рандомизированных контролируемых исследований, 8 метаанализов, 8 систематических обзоров, 1 клинический случай. Данные из публикаций были распределены по критериям оценки эффективности проведенного лечения: общая и безрецидивная выживаемость, периоперационные осложнения, качество жизни пациенток и степень циторедукции.

Неоадъювантная химиотерапия повышает вероятность последующей оптимальной циторедукции, снижает риск развития послеоперационных осложнений. Целью хирургического вмешательства является забор материала на гистологическое исследование с целью уточнения диагноза и удаления опухоли, однако проведение его в оптимальном объеме зачастую сопровождается высоким риском послеоперационных осложнений. Первичная циторедуктивная операция ранее считалась стандартом лечения прогрессирующей карциномы яичников, но, по результатам исследований, доказывающим преимущества неоадъювантной химиотерапии, выбор между этими методами у женщин с запущенным РЯ остается спорным. В будущих исследованиях этого вопроса необходимо сосредоточиться на поиске оптимальных критериев отбора пациенток в обе группы, так как ни один из методов лечения не может считаться «золотым стандартом». Необходимо учитывать рентгенологическое, гистологическое исследования, молекулярный подтип опухоли, состояние пациентки на момент операции, квалификацию хирургической бригады, препараты, входящие в состав химиотерапии.

Ключевые слова: рак яичников, неоадъювантная химиотерапия, оптимальная циторедукция, адъювантная химиотерапия, интервальная циторедукция, первичная циторедукция

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Рабаданова Н.Р. Первичная циторедуктивная хирургия с последующей химиотерапией в сравнении с неоадъювантной химиотерапией с последующей циторедукцией в качестве лечения III и IV стадий рака яичника (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2024; 20(1):124–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-124-130>

Primary cytoreductive surgery followed by chemotherapy compared to neoadjuvant chemotherapy followed by cytoreduction as a treatment for stage III and IV ovarian cancer (literature review)

E. V. Sibirskaya^{1–3}, P. O. Nikiforova⁴, N. R. Rabadanova⁵

¹Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

²Russian Children Clinical Hospital – branch of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³Department of Obstetrics and Gynecology named after G. M. Savelyeva, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁵I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Polina Olegovna Nikiforova pol_nikiforova@mail.ru

Standard treatment for advanced ovarian cancer (OC) consists of a combination of chemotherapy and cytoreductive surgery, but practice varies depending on the order of these 2 procedures: neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery or primary cytoreduction followed by adjuvant chemotherapy. The aim of the work is to evaluate methods of treatment of OC of stages III, IV according to FIGO.

The literature review includes publications in English from the PubMed, CochraneLibrary and Google Scholar databases on the use of neoadjuvant therapy and primary cytoreduction in late stages of OC (FIGO III–IV). 6 randomized controlled trials, 8 meta-analyses, 8 systematic reviews, 1 case report were identified. Data from publications were distributed according to the criteria for assessing the effectiveness of the treatment: overall and relapse-free survival, perioperative complications, quality of life of patients and the grade of cytoreduction.

Neoadjuvant chemotherapy + interval debulking surgery is not inferior to primary debulking surgery + adjuvant chemotherapy in terms of survival outcomes in selected patients, but treatment with neoadjuvant chemotherapy + interval debulking surgery improves perioperative outcomes and optimal cytoreduction rates. It is needed to focus on finding optimal criteria for selecting patients in both groups in future studies of this issue. It is necessary to take into account X-ray, histological studies, the molecular subtype of the tumor, the patient's condition, the qualifications of the surgical team, the drugs included in chemotherapy.

Keywords: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, primary debulking surgery, adjuvant chemotherapy, interval debulking surgery, optimal cytoreduction

For citation: Sibirskaya E. V., Nikiforova P. O., Rabadanova N. R. Primary cytoreductive surgery followed by chemotherapy compared to neoadjuvant chemotherapy followed by cytoreduction as a treatment for stage III and IV ovarian cancer (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1): 124–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-124-130>

Введение

Рак яичников (РЯ) является 8-м по распространенности типом рака у женщин и 7-й по распространенности причиной смерти от рака у женщин [1]. В 2020 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, число новых случаев составило 313 959 при 207 252 смертельных исходах в мире [1]. РЯ занимает 8-е место (4,6 %) в структуре онкологической заболеваемости женщин в РФ [2]. У большинства женщин в связи со стертой клинической картиной и отсутствием эффективных методов ранней диагностики и скрининга, а также сложностями дифференциальной оценки РЯ диагностируется только на поздних стадиях, >50 % пациенток имеют III или IV стадию заболевания по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) [3].

Первичная циторедуктивная операция (primary debulking surgery, PDS) считается стандартом лечения

прогрессирующей карциномы яичников с 1975 г. Согласно методу, предложенному С. Griffiths и А. Fuller [4], сообщается о связи между низкой остаточной опухолевой нагрузкой и улучшением выживаемости после удаления опухоли [4–7]. Ряд исследований, которые проводились позднее, демонстрировали положительное влияние циторедукции на выживаемость, но при этом важно учитывать стадию и объем новообразования [3, 7, 8]. Однако в настоящее время ни одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) не показало, что именно определяет благоприятный прогноз у пациенток с оптимальной циторедукцией.

Действительно, неoadъювантная химиотерапия (neoadjuvant chemotherapy, NACT) была связана с лучшим клиническим исходом, чем PDS [9]. NACT потенциально приводит к повышению вероятности последующей оптимальной циторедукции и снижению частоты послеоперационных осложнений [7, 10, 11].

Однако выбор женщин на ПИС, IV стадиях РЯ для NACT или предварительной операции по удалению опухоли в настоящее время не является однозначным.

Нами был проведен поиск литературы в базах данных PubMed, CochraneLibrary и Google Scholar. В данный обзор литературы включены систематические обзоры и метаанализы, РКИ с 1971 до 2023 г. Было выявлено 6 РКИ, 8 метаанализов, 8 систематических обзоров, 1 клинический случай. Основные параметры оценки предложенных методов лечения: общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость, проведение R0-резекции (полная, оптимальная циторедукция, размер остаточной опухоли), наличие периоперационных осложнений, качество жизни пациенток.

Общая и безрецидивная выживаемость

В метаанализе R.E. Bristow и D. Chi (2006) с участием 835 пациенток сравнивали NACT на основе препаратов платины и PDS. Каждое последующее увеличение максимальной циторедукции на 10 % было связано с увеличением медианы выживаемости на 1,9 мес ($p = 0,027$). В то же время постепенное увеличение количества циклов NACT было связано со снижением медианы выживаемости на 4,1 мес ($p = 0,046$). Статистически значимой связи между размерами остаточной опухоли (на которые и влияет химиотерапия (chemotherapy, CT)) и медианой выживаемости выявлено не было. Из этого можно сделать вывод о том, что NACT по сравнению с PDS была связана с худшим исходом [9].

Опроверг эти результаты метаанализ S. Kang и B. Nam (2009), в котором оценивалась вероятность оптимальной циторедукции при NACT и при PDS, показавший, что увеличение частоты оптимальной циторедукции в когортах с NACT не привело в полной мере к повышению выживаемости. Оптимальная частота циторедукции была значительно выше в группе NACT, но эти данные не свидетельствуют о том, что группа NACT имела лучшую выживаемость по сравнению с когортами PDS с низким риском. Это расхождение может быть объяснено лучшим функциональным состоянием и/или меньшей распространенностью опухоли в группе PDS. Другая возможная гипотеза заключается в том, что уровень полной, а не оптимальной циторедукции хотя и не так сильно отличался между обеими группами, но сыграл важную роль в определении выживаемости пациенток [12].

В 2010 г. Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) опубликовала первые результаты исследования, в котором сравнивалась NACT с последующей интервальной операцией по удалению опухоли (interval debulking surgery, IDS) с предварительной операцией по удалению опухоли (EORTC 55971). Результаты позже были подтверждены Medical Research Council (MRC) и Chemotherapy Or Upfront

Surgery (CHORUS) [10]. Исследования EORTC 55971 и CHORUS показывают, что при длительном наблюдении NACT приводит к не меньшей ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП), чем PDS, что позволяет использовать ее в качестве альтернативного метода лечения. Анализ также показал, что пациентки с IV стадией заболевания имели значительно большую ВБП и ОВ при NACT по сравнению с PDS, тогда как у женщин с III стадией РЯ и метастазами размером <5 см ВБП была значительно выше при PDS по сравнению с NACT. Для женщин с III стадией заболевания и более крупными метастазами (≥ 5 см) любой подход приводил к одинаковой ОВ. К тому же нужно учитывать тот факт, что серозные карциномы низкой степени злокачественности гораздо менее чувствительны к режимам СТ, чем серозные карциномы яичников высокой степени злокачественности, и PDS является важным вмешательством в этой группе. Согласно этой концепции было проведено лечение 50-летней женщине, которой диагностировали IV стадию РЯ и провели NACT с последующей IDS. Авторы клинического случая отмечают: несмотря на то, что PDS является стандартом, необходимо проводить отбор пациенток согласно стадии заболевания [13].

S.L. Coleridge и соавт. выявили 2227 публикаций, из которых 5 РКИ различного качества и объема соответствовали критериям включения. Имеющиеся данные с высокой или средней степенью достоверности свидетельствуют о том, что различия в выживаемости между PDS и NACT статистически незначимы у пациенток с эпителиальным РЯ III–IV стадий [14]. Одно РКИ соответствовало критериям включения систематического обзора J. Morrison и соавт. (2015) Не было выявлено существенных различий между исследуемыми группами в отношении ОВ или ВБП [15].

В систематическом обзоре 2016 г. также не нашли убедительных доказательств того, что IDS между циклами СТ улучшит или снизит показатели выживаемости [16].

В метаанализе 2020 г. после скрининга 333 исследований были определены 4 РКИ III фазы, которые соответствовали критериям включения. В этих испытаниях приняли участие 1692 женщины (847 пациенток получили NACT-IDS, 845 – PDS). Было обнаружено, что при NACT-IDS и PDS наблюдалась сходная ОВ и ВБП [17].

Систематический обзор 2022 г. также продемонстрировал сходную ОВ и ВБП при NACT и PDS на основании 6 РКИ, в которых приняла участие в общей сложности 1901 пациентка [18]. Результаты РКИ SCORPION (2020) свидетельствуют о том, что эти 2 подхода к удалению опухоли – NACT и PDS – обладают одинаковой эффективностью. В популяции отмечалось большее влияние на 5-летнюю ВБП и ОВ (вне зависимости от метода циторедукции) и размер

остаточной опухоли. Однако при отсутствии остаточной опухоли PDS имеет те же результаты, что и NACT-IDS [19].

По результатам метаанализа М. Qin и соавт. (2018), в 22 исследованиях PDS привела к повышению ОБ, но не ВБП независимо от степени остаточного заболевания. Пациентки с III стадией заболевания по FIGO имели лучшую выживаемость при PDS. NACT-IDS улучшает периоперационные результаты и оптимальные показатели циторедукции, но может не улучшить ОБ, и, по мнению авторов, будущие исследования должны быть сосредоточены на отборе кандидаток для NACT [20].

В систематическом обзоре S.R. Kim и соавт. получившие PDS пациентки имели большую выживаемость, чем пациентки группы NACT. NACT, по мнению авторов, следует назначать тем, у кого оптимальная PDS невозможна [21].

По результатам метаанализа, опубликованного в 2019 г. Х. Lv и соавт., как и по результатам метаанализа К. Matsuo и соавт. (2023), NACT приводила к заметному снижению ОБ по сравнению с PDS у пациенток с эпителиальным РЯ [22, 23].

Также мы ждем данные РКИ JCOG0602, опубликованного в 2016 г., и опубликованного в 2019 г. Trial Design TRUST — международного открытого многоцентрового РКИ, изучающего ОБ после PDS в сравнении с NACT-IDS у пациенток с карциномой яичников, маточных труб и брюшины IIIB–IVB стадий по FIGO. Надеемся, что результаты исследования TRUST ответят на важные открытые вопросы об оптимальных сроках операции по удалению опухоли у пациенток с запущенным РЯ [24].

Степень циторедукции

Метаанализ S. Kang и В. Nam (2009) показал, что у применявших NACT наблюдалась повышенная вероятность оптимальной циторедукции, несмотря на неблагоприятные условия. Следует отметить, что средневзвешенная оптимальной циторедукции составила всего 60,2 % в когортах PDS, несмотря на их благоприятные условия. NACT позволяет увеличить частоту оптимальной циторедукции у пациенток с высоким риском неоптимального удаления и/или неблагоприятных общих состояний. Однако маловероятно, что увеличение оптимальной циторедукции с помощью NACT приведет к улучшению показателей выживаемости пациенток с прогрессирующим РЯ [12].

В метаанализе L. Yang и соавт. (2017) были включены 4 РКИ с участием 1607 женщин с прогрессирующим РЯ. По сравнению с PDS группе NACT обеспечивали более высокую частоту полной циторедукции, оптимальную циторедукцию, но не было существенной разницы в остаточной болезни 0–1 см ($p = 0,49$) [11]. В метаанализе М. Qin и соавт. (2018) высокая частота операций с оптимальным удалением опухоли также

наблюдалась при применении NACT, как и в метаанализе Х. Lv и соавт. (2019) [20, 22]. По результатам систематического обзора А. Tzanis и соавт. (2022), NACT была связана со значительно более высокими показателями полной циторедукции (отношение рисков 2,34; 95 % доверительный интервал 1,48–3,71) [24].

В 2022 г. был также опубликован систематический обзор, который должен помочь определить прогностическое влияние остаточной болезни после операции на выживаемость и выработать приемлемое определение пороговых значений остаточной опухоли. По данным этого обзора, любое видимое остаточное заболевание после IDS было связано с более низкой выживаемостью по сравнению с женщинами, у которых остаточного заболевания не было [25]. При этом, по результатам систематического обзора S.R. Kim и соавт., у женщин, получавших NACT, вероятность отсутствия остаточной болезни была выше, чем у тех, кто перенес PDS (51,4 % против 41,5 %; $p = 0,030$), а 10-летняя ОБ была ниже (9,1 % против 19,3 %; $p < 0,001$) [21].

Периоперационные осложнения и качество жизни пациенток

В 2010 г. EORTC опубликовала первые результаты исследования, согласно которым интра- и послеоперационные осложнения были ниже при NACT. Такие же результаты продемонстрировал метаанализ М. Kengsakul и соавт. (2022), оценивающий факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений, и включивший 15 соответствующих исследований, в которых приняли участие 15 325 пациенток с эпителиальным РЯ [26]. Результаты метаанализа Х. Lv и соавт. показали, что группа NACT продемонстрировала высокий уровень оптимальной резекции и снижение риска серьезной инфекции и послеоперационной смерти по сравнению с пациентками, получавшими PDS. Таких же результатов достигли в метаанализе Н. Machida и соавт. (2020) и систематическом обзоре А. Tzanis и соавт. (2022) [22, 24, 27].

По данным систематического обзора S. Coleridge и соавт., NACT снижает риск развития серьезных нежелательных явлений, особенно во время операции, а также снижает риск послеоперационной смертности и необходимость формирования стомы [14].

В систематическом обзоре J. Morrison и соавт. значительные различия наблюдались между группами NACT и PDS в отношении некоторых серьезных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, включая кровотечение (12 случаев в группе NACT против 23 случаев в группе PDS), венозную тромбоземболию (ни одного случая в группе NACT против 8 случаев в группе PDS) и инфекцию (5 случаев в группе NACT против 25 случаев в группе PDS). Сообщалось, что качество жизни пациенток было одинаковым в группах NACT и PDS [15].

В РКИ SCORPION было зарегистрировано 53 серьезных послеоперационных осложнения, в основном при PDS по сравнению с группой NACT (25,9 % против 7,6 %; $p = 0,0001$). В целом наиболее частым тяжелым ранним послеоперационным осложнением был плевральный выпот, требующий дренирования.

В исследовании JCOG0602, опубликованном в 2016 г., сравнивались NACT и PDS, но только по критерию наличия периоперационных осложнений. В исследование были включены пациентки с III или IV стадией рака яичников, маточных труб и брюшины. Пациентки были рандомизированы в группы PDS или NACT-IDS. Первичной конечной точкой были периоперационные осложнения. По данным этого исследования, частота интраоперационных осложнений при NACT-IDS значительно ниже, чем при PDS, частота переливаний крови зависит от сторонних факторов, а по частоте осложнений при наличии заболеваний, передающихся половым путем, NACT-IDS также имеет более благоприятные исходы, чем PDS [28].

В метаанализ L. Yang и соавт. (2017) были включены 4 РКИ с участием 1607 женщин с прогрессирующим РЯ. По его результатам, NACT была связана с более низким риском развития периоперационных осложнений в отношении инфекции, желудочно-кишечного свища, любого осложнения III–IV степени тяжести и с меньшей послеоперационной смертностью в течение 28 дней. NACT обеспечивала лучшее качество жизни в отношении усталости, ролевого, эмоционального и когнитивного функционирования при 6-месячном наблюдении по сравнению с PDS. По мнению авторов, будущие исследования должны быть сосредоточены на повышении эффективности NACT [11].

На основании рассмотренных в работе публикаций можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой разницы в выживаемости в группах NACT-IDS и PDS-CT, несмотря на то что вероятность наличия остаточной болезни и развития периоперационных осложнений выше в группе PDS-CT. Связано это может быть с тем, что после NACT изначально видимые опухолевые узлы уменьшаются в размере и могут быть пропущены при последующей IDS. Впоследствии циклы CT также не помогут в излечении, так как РЯ имеет свойство со временем становиться все более резистентным к CT. Поэтому невозможно считать NACT-IDS «золотым стандартом», так как отбор пациенток в эту группу должен проводиться крайне тщательно.

При дальнейшем изучении данного вопроса нужно обратить особое внимание на степень инвазии и отбирать пациенток соответственно стадиям заболевания, как это было продемонстрировано в исследовании EORTC. Также стоит учитывать, что в группу IDS зачастую включают пациенток, которым полная первичная циторедукция физически не может быть выполне-

на по различным причинам, а NACT часто назначается независимо от состояния здоровья и операбельности, опыта хирургической бригады или же применяется для компенсации хирургической подготовки. Поэтому, на наш взгляд, следует увеличить количество критериев включения для групп NACT-IDS и PDS-CT — например, отбирать пациенток в том числе с учетом молекулярного подтипа опухоли. В то время как мутации в семействах BRCA1/2 и ADAMTSgene были связаны с лучшим ответом на лечение и более длительной выживаемостью [29], амплификация CCNE1, повышенное гиперметилирование и гены, связанные со стромой, были связаны с резистентностью к CT и плохой выживаемостью [30]. Кроме того, сообщалось, что молекулярный подтип C1/мезенхимальный серозной карциномы высокой степени злокачественности был связан с более слабым ответом на CT на основе препаратов платины [31]. Эти результаты свидетельствуют о том, что внутренняя агрессивность раковых клеток, вероятно, является основной причиной резистентности к лечению, приводящей к плохим показателям выживаемости независимо от метода терапии. Еще предстоит ответить на некоторые вопросы о препаратах, входящих в состав NACT, и улучшении отбора пациенток.

В отечественных клинических рекомендациях 2022 г. стандартом лечения III–VI стадий РЯ является PDS. К пациенткам, которым показана предоперационная CT, могут относиться пациентки с тяжелым соматическим статусом, а также пациентки с крайне выраженной распространенностью опухолевого процесса, делающей невозможным выполнение оптимальной циторедукции [32]. Границы распространенности опухоли, при которых оптимальная циторедукция возможна, не до конца ясны, и оба показания к NACT не поддаются объективной оценке.

Выводы

Выбор между PDS с последующей адъювантной CT и NACT с последующей IDS до сих пор остается спорным. В будущих исследованиях этого вопроса необходимо сосредоточиться на поиске оптимальных критериев для отбора пациенток в обе группы, так как ни один из методов лечения не может считаться «золотым стандартом». Необходимо учитывать рентгенологическое, гистологическое исследования, молекулярный подтип опухоли, состояние пациентки на момент операции, квалификацию хирургической бригады, препараты, входящие в состав CT. Надеемся, что отдаленные результаты TRUST, JCOG0602 и других исследований помогут создать протокол лечения, который позволит ранжировать пациенток таким образом, чтобы добиться максимальной эффективности при применении обоих методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization, 2020.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 250 p. (In Russ.).
3. Vergote I., Coens C., Nankivell M. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: Pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1680–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30566-7
4. Griffiths C., Fuller A. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surg Clin North Am* 1978;58(1):131–42. DOI: 10.1016/S0039-6109(16)41440-4
5. Meigs J.V. Tumors of the pelvic organs. New York: Macmillan, 1934.
6. Aure J.C., Hoeg K., Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Obstet Gynecol* 1971;37(1):1–9.
7. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
8. Hoskins W., Bundy B., Thigpen J., Omura G. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47(2):159–66. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90100-w
9. Bristow R., Chi D. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1070–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.025
10. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6
11. Yang L., Zhang B., Xing G. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome. *PLoS One* 2017;12(10):e0186725. DOI: 10.1371/journal.pone.0186725
12. Kang S., Nam B. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2315–20. DOI: 10.1245/s10434-009-0558-6
13. Chauhan S., Shrivastava D., Dhande R., Deo A. Role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian serous cancer followed by debulking. *Cureus* 2022;14(9):e28909. DOI: 10.7759/cureus.28909
14. Coleridge S., Bryant A., Kehoe S., Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7(7):CD005343. DOI: 10.1002/14651858.CD005343.pub6
15. Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD005343. DOI: 10.1002/14651858.CD005343.pub3
16. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Laopaiboon M. et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD006014. DOI: 10.1002/14651858.CD006014.pub7
17. Machida H., Tokunaga H., Matsuo K. et al. Survival outcome and perioperative complication related to neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(5):868–75. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.11.520
18. Reuss A., du Bois A., Harter P. et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(8):1327–31. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000682
19. Fagotti A., Ferrandina M., Vizzielli G. et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(11):1657–64. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001640
20. Qin M., Jin Y., Ma L. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Oncotarget* 2017;9(9):8614–28. DOI: 10.18632/oncotarget.23808
21. Kim S., Kotsopoulos J., Sun P. et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of cytoreductive surgery on 10-year survival from advanced ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;153(3):417–23. DOI: 10.1002/ijgo.13542
22. Lv X., Cui S., Zhang X., Ren C. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2020;31(2):e12. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e12
23. Matsuo K., Matsuzaki S., Maeda M. et al. Uptake and outcomes of neoadjuvant chemotherapy among US patients with less common epithelial ovarian carcinomas. *JAMA Netw Open* 2023;6(6):e2318602. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.18602
24. Tzanis A.A., Iavazzo C., Hadjivasilis A. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in FIGO stage III and IV epithelial ovarian, tubal or peritoneal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Rev* 2022;16:10605. DOI: 10.3389/or.2022.10605
25. Bryant A., Hiu S., Kunonga P.T. et al. Impact of residual disease as a prognostic factor for survival in women with advanced epithelial ovarian cancer after primary surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;9:CD015048. DOI: 10.1002/14651858.CD015048.pub2
26. Kengsakul M., Nieuwenhuyzen-de Boer G.M., Udomkarnjananun S. et al. Factors predicting postoperative morbidity after cytoreductive surgery for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2022;33(4):e53. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e53
27. Machida H., Tokunaga H., Matsuo K. et al. Survival outcome and perioperative complication related to neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(5):868–75. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.11.520
28. Onda T., Satoh T., Ogawa G. et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer* 2020;130:114–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.020
29. Fuh K., Mullen M., Blachut B. et al. Homologous recombination deficiency real-time clinical assays, ready or not? *Gynecol Oncol* 2020;159(3):877–86. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.035
30. Chen P., Huhtinen K., Kaipio K. et al. Identification of prognostic groups in high-grade serous ovarian cancer treated with platinum-taxane chemotherapy. *Cancer Res* 2015;75(15):2987–98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3242
31. Murakami R., Matsumura N., Brown J.B. et al. Prediction of taxane and platinum sensitivity in ovarian cancer based on gene expression profiles. *Gynecol Oncol* 2016;141(1):49–56. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.02.027
32. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины (C48.0, C48.1, C48.2, C56, C57). Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, 2022. Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer (S48.0, S48.1, S48.2, S56, S57). Clinical recommendations. Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russ.).

Вклад авторов

Е.В. Сибирская: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;

П.О. Никифорова: анализ результатов, редактирование статьи;

Н.Р. Рабаданова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

E.V. Sibirskaya: developing the research design, article editing;

P.O. Nikiforova: analysis of the obtained data, article editing;

N.R. Rabadanova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Сибирская / E.V. Sibirskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

П.О. Никифорова / P.O. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0001-5046-9016>

Н.Р. Рабаданова / N.R. Rabadanova: <https://orcid.org/0000-0003-4107-501X>

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/10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138>

Современные вопросы онкофертильности и онкорепродукции

И.А. Петров¹, Е.О. Чуркин¹, Я.И. Архипова¹, А.Л. Чернышова^{2, 3}, А.А. Черняков^{2, 3}, Н.В. Севостьянова¹¹ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;³ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15**Контакты:** Александр Алексеевич Черняков a.cherniackow@yandex.ru

Проблема возникновения злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста имеет не только медицинскую, но и крайне важную социальную значимость, так как влияет на демографический потенциал страны в целом.

В статье представлен анализ современного состояния проблемы фертильности и сохранения репродуктивной функции у онкологических больных. В настоящее время существует достаточное количество методов вспомогательных репродуктивных технологий, нацеленных на сохранение фертильности у женщин с онкологическими заболеваниями. Среди них выделяют криоконсервацию эмбрионов и ооцитов, овариальной ткани, созревание яйцеклеток *in vitro*, забор ооцитов из экстрагированной овариальной ткани с последующим их дозреванием *in vitro*. Кроме того, выделяют и вспомогательные методы, главной целью которых является овариальная протекция: использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, транспозицию яичников, экранирование гонад. У каждого метода есть свои достоинства и недостатки. Следует отметить, что сам факт наличия онкологической патологии вносит свои коррективы в использование каждой конкретной методики. Показано, что технология созревания яйцеклеток *in vitro* является наиболее оптимальной в отношении сохранения и реализации репродуктивной функции у онкологических больных. Одними из немногих ее недостатков являются высокая стоимость и сложность лабораторного контроля и культивирования ооцитов, что, несомненно, требует привлечения специалистов с высокой квалификацией и соответствующим опытом.

Ключевые слова: онкология, фертильность, репродукция, беременность**Для цитирования:** Петров И.А., Чуркин Е.О., Архипова Я.И. и др. Современные вопросы онкофертильности и онкорепродукции. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):131–8.DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138>

Modern issues of oncofertility and oncoreproduction

I.A. Petrov¹, E.O. Churkin¹, Ya.I. Arkhipova¹, A.L. Chernyshova^{2, 3}, A.A. Chernyakov^{2, 3}, N.V. Sevostyanova¹¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;²Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;³E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia**Contacts:** Aleksandr Alekseevich Chernyakov a.cherniackow@yandex.ru

The problem of the occurrence of malignant neoplasms in women of reproductive age has not only medical, but also extremely important social significance, as it affects the demographic potential of the country as a whole.

The article presents an analysis of the current state of the problem of fertility and preservation of reproductive function in cancer patients. Currently, there are a sufficient number of methods of assisted reproductive technologies aimed at preserving fertility in women with cancer. Among them are the following: cryopreservation of embryos and oocytes, ovarian tissue, *in vitro* maturation of eggs, obtaining oocytes obtained by removing the ovaries with their subsequent maturation. In addition, auxiliary methods are also distinguished, the main purpose of which is ovarian protection: the

use of gonadotropin-releasing hormone agonists, ovarian transposition, gonadal screening. Each method has its advantages and disadvantages. It should be noted that the very fact of the presence of oncological pathology makes its own adjustments to the use of each specific technique. It has been shown that *in vitro* maturation technology is the most optimal for the preservation and realization of reproductive function in cancer patients. One of its few disadvantages is the high cost and complexity of laboratory control and cultivation of oocytes, which undoubtedly requires highly qualified specialists and relevant experience.

Keywords: oncology, fertility, reproduction, pregnancy

For citation: Petrov I.A., Churkin E.O., Arkhipova Ya.I. et al. Modern issues of oncofertility and oncoreproduction. *Opu-kholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):131–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138>

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, онкологическое заболевание рано или поздно возникает у каждого 5-го жителя планеты. Только за 2020 г. опухолевый процесс той или иной локализации был впервые выявлен у 19,3 млн человек, а 10 млн скончались в результате его прогрессирования. Органом, в котором чаще всего возникают злокачественные новообразования, является молочная железа (11,7 %), на 2-м месте — легкие (11,4 %), на 3-м — кишечник (10 %), на 4-м — предстательная железа (7,3 %), и замыкает пятерку «лидеров» желудок (5,6 %) [1].

Если рассматривать частоту возникновения опухолей у разных полов, то среди мужчин наиболее распространены опухоли дыхательной системы (16 % всех онкологических заболеваний), предстательной железы, желудочно-кишечного тракта и кожи. Среди женщин наибольшее распространение получили злокачественные опухоли молочной железы, кожи, кишечника и репродуктивной системы [1].

Новообразования являются мультифакторными патологиями и обладают различным потенциалом опухолевого прогрессирования, и в целом ряде случаев при лечении методом выбора становится органосохраняющее лечение. Однако зачастую послеоперационные последствия не способствуют улучшению качества жизни. Органосохраняющие методики не всегда в полной мере способны сберечь репродуктивный потенциал, а такие лечебные подходы, как лучевое лечение или химиотерапия, с большей долей вероятности приводят к частичной или полной стерилизации. До недавнего времени в связи с отсутствием органосохраняющего лечения любая стадия инвазивного рака шейки матки приводила к практически полной потере репродуктивной функции женщины, а такие онкологические заболевания, как рак яичников и рак тела матки, и вовсе ассоциировались с полной потерей фертильности.

Таким образом, можно с уверенностью заявлять, что проблема возникновения злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста обретает не только медицинскую, но и крайне важную социальную значимость, так как влияет на демографический потенциал страны в целом. Данное обстоя-

тельство, безусловно, требовало решения проблемы. Именно поэтому прошлое столетие ознаменовалось становлением такой науки, как репродуктология.

С конца XIX века начали появляться экспериментальные исследования, связанные с получением жизнеспособного потомства у кроликов разных видов. Известные ученые по всему миру — доктор и профессор из Кембриджа W. Heape (1891), ученые Гарвардского университета G. Pincus и E.V. Enzmann, О.В. Красовская из Биологического института им. К.А. Тимирязева (1934), а вслед за ними американский ученый M.C. Chang (1959) и многие другие — смогли выделить яйцеклетки у кроликов, оплодотворить их *in vitro* и осуществить перенос полученных зигот в организм кролика или другого животного [2–4].

В 1948 г. исследователями M. Menken и J. Rock был осуществлен забор ооцитов у пациенток при хирургических вмешательствах в гинекологических стационарах. Из более чем 800 полученных образцов 138 были успешно оплодотворены сперматозоидами *in vitro*, и только в 3 из них наблюдалось дробление. По результатам исследования (J. Rock, 1944) было сделано заключение о невозможности оплодотворения ооцитов человека в культуре [5, 6]. В настоящее время известно, что основоположниками современной методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) были ученые из Англии: врач-эмбриолог Роберт Эдвардс и врач акушер-гинеколог Патрик Стептоу [5–7]. На протяжении нескольких лет Эдвардс проводил достаточно успешные экспериментальные исследования на животных, но исследования по созреванию яйцеклеток человека положительного результата не имели. Согласно исследованиям Эдвардса (1965) *in vitro*, были получены результаты, которые показывают, что яйцеклетки человека созревают лишь через 36–37 ч после достижения лютеинизирующим гормоном пикового уровня [7]. С 1968 г. британские ученые начали совместную исследовательскую работу, при этом Патрик Стептоу на тот момент являлся одним из основоположников видеоэндоскопической хирургии. В связи с этим была разработана технология извлечения ооцитов с помощью лапароскопического доступа, и показана ее высокая эффективность. Кроме того, ученые проводили

исследование по определению отрезка менструального цикла, который являлся оптимальным для получения ооцитов с необходимыми характеристиками [5, 6]. Для успешного культивирования эмбрионов ученые провели дополнительные исследования по созданию новых питательных сред [5–7].

Проведенные исследования дали первый положительный результат, и в 1976 г. Эдвардс и Стептоу опубликовали сообщение об успешном переносе эмбриона на стадии морулы, в результате чего возникла долгожданная беременность. Эта беременность, к сожалению, оказалась внематочной [7], в связи с чем данное сообщение не получило должного отклика научной общественности.

Однако уже через 2 года ученые провели успешный перенос эмбриона пациентке Лесли Браун с диагностированным бесплодием трубного генеза, в результате пациентка родила здоровую дочь Луизу. Это был первый успешный опыт применения ЭКО, который дал положительный результат. Необходимо отметить, что спустя четверть века, в 2006 и 2013 гг., Луиза, в свою очередь, родила 2 здоровых мальчиков естественным путем (см. рисунок). Таким образом, за этим событием пристально наблюдала вся медицинская общественность того времени. Успешное родоразрешение Луизы также показало, что дети, зачатые путем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), абсолютно ничем не отличаются от остальных детей.

Необходимо отметить, что ученые не использовали в своих экспериментах стимуляцию яичников, стараясь предугадать период естественной овуляции, именно поэтому в их работах наблюдалась достаточно высокая частота неудач в отношении извлечения зрелых ооцитов. Для увеличения количества ооцитов на стадии метафазы II (МII) ученые начали использовать кломифена цитрат. В результате применения технологии стимуляции суперовуляции в 1980 г. появился первый ребенок в Австралии, а в 1981 г. — в США.

В России первый ребенок, появившийся при помощи ЭКО, был зарегистрирован в СССР в 1986 г. Родилась девочка, Алена Донцова. В свою очередь, она родила сына в 2007 г., а в 2022 г. стала мамой во 2-й раз.

В данной статье рассматриваются вопросы сохранения репродуктивного потенциала женщин со злокачественными новообразованиями. Именно для решения этих вопросов было создано такое научное направление, как онкофертильность, или онкорепродукция.

Онкофертильность — это новая междисциплинарная область на стыке онкологии и репродуктивной медицины, которая расширяет возможности фертильности для молодых онкологических больных. Исторически достаточно трудно проследить конкретные даты и временные рамки данного направления. Впервые данный термин ввел в употребление доктор Т.К. Woodruff в 2006 г.



Луиза Браун с детьми и мужем. Фото взято из открытых источников
Louise Brown with children and husband. Photo taken from open sources

Знаковым для данного направления стал 2007 г., когда был основан консорциум по онкофертильности, основной целью которого является сохранение фертильности у онкологических больных. Консорциум включает крупнейшие университеты США, а также учреждения-сателлиты. Были открыты отделения онкофертильности в университетах США и Европы, отделение онкофертильности на базе Национального центра онкологии им. Н.Н. Петрова в Санкт-Петербурге.

В 2018 г. Американским обществом клинической онкологии, а в 2020 г. Европейским обществом клинической онкологии впервые были опубликованы рекомендации по сохранению фертильности у онкологических больных [8, 9].

В настоящее время существует достаточное количество методов ВРТ, нацеленных на сохранение фертильности у женщин с онкологическими заболеваниями. Среди них выделяют криоконсервацию эмбрионов и ооцитов, овариальной ткани, созревание яйцеклеток *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM), забор ооцитов из экстрагированной овариальной ткани с последующим их дозреванием *in vitro* (ОТО-IVM). Выделяют и вспомогательные методы, главной целью которых является овариальная протекция: использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), транспозицию яичников, экранирование гонад. У каждого метода есть свои достоинства и недостатки. Также стоит учитывать факт наличия онкологической патологии, которая вносит свои коррективы в использование каждой конкретной методики.

Замораживание ооцитов перестало считаться экспериментальным методом криоконсервации для

сохранения женской фертильности с момента принятия декларации ASRM в 2012 г. [10]. В настоящее время «золотым стандартом» для замораживания любого биологического материала в репродуктологии считается витрификация (стеклование). Процедура подразумевает использование специальных химических веществ — криопротекторов. Они защищают биологический объект от повреждающего действия низких температур, предотвращая образование кристаллов льда и обезвоживание. Затем биологический объект помещают в жидкий азот, в результате чего температура очень быстро снижается (до 20 тыс. град./с), вследствие этого он принимает стеклоподобный вид. При этом точки кристаллизации льда не образуются, благодаря чему биологический материал не повреждается при размораживании, а результаты выживаемости достаточно высоки — до 99 % [11–13].

Криоконсервация ооцитов возможна как в естественном цикле, так и при проведении стимуляции суперовуляции. Однако индукция суперовуляции неизбежно приводит к транзиторному повышению уровня эстрадиола, поэтому данная процедура должна быть однозначно запрещена к применению у женщин с эстрогенчувствительными видами рака (рак молочной железы, рак эндометрия). Текущие исследования также подтверждают негативное гормональное воздействие при раке щитовидной железы, меланоме [14]. В таких случаях используются альтернативные протоколы стимуляции яичников антиэстрогенами (тамоксифен, летрозол) [15–17].

У здоровых женщин коэффициент живорождения на замороженный ооцит составляет 6 % и продолжает неуклонно повышаться благодаря достижениям в протоколах витрификации и программах донации ооцитов. Однако у женщин, больных раком, недостаточно долгосрочных данных о результатах замораживания ооцитов, так как процедура многие годы считалась экспериментальной. В настоящее время опубликовано небольшое количество сообщений о случаях успешного живорождения после размораживания ооцитов, полученных от онкологических больных [18–20].

Метод овариальной протекции путем назначения аГнРГ также зарекомендовал себя как достаточно эффективный, в особенности у больных, получающих противоопухолевое лекарственное лечение. Многочисленные рандомизированные исследования, систематические обзоры и метаанализы показали корреляцию между использованием аГнРГ до и во время химиотерапии и более низкими показателями преждевременного истощения яичников у молодых онкологических больных [21, 22]. Хотя механизм действия аГнРГ и их прямое и косвенное воздействие на яичники в полной мере не изучены, известно, что они подавляют секрецию гонадотропина гипофизом и, следовательно, подавляют функцию яичников. Некоторые

теории предполагают, что при их введении до и во время химиотерапии количество первичных фолликулов, попадающих в растущий пул, уменьшается, что делает их менее чувствительными к гонадотоксической химиотерапии. Другие теории предполагают прямое защитное действие аГнРГ на яичники, включая повышающую регуляцию внутрияичниковых антиапоптотических молекул и защиту стволовых клеток зародышевой линии яичников [23]. Тем не менее есть одно принципиально важное замечание: аГнРГ не защищают яичники от гонадотоксичности, вызванной лучевой терапией. По этой причине нецелесообразно их использование у пациенток, которым предстоит лучевая терапия. Причем интраоперационная лучевая терапия, активно применяющаяся при некоторых локализациях рака, также не является исключением. Степень воздействия ионизирующего излучения на яичники зависит от возраста и подводимой дозы, что, соответственно, укладывается в рамки правила Бергонье—Трибондо. Так, для необратимого подавления функции яичников в возрасте 10 лет требуется 18,4 Гр, а в возрасте 30 лет — уже 14,0 Гр [24].

Транспозиция яичников также является активно используемым методом для сохранения фертильности у женщин, которым предстоит лучевое лечение по поводу злокачественных новообразований. Технически данное пособие может быть выполнено при помощи любого доступа (лапаротомия, лапароскопия, роботизированная хирургия) и подразумевает перемещение яичников из малого таза на 1,5–2,0 см выше гребней подвздошных костей, что позволяет вывести их из зоны лучевой нагрузки [25]. Согласно рекомендациям ASCO, успех от данного вмешательства в отношении протекции яичников и сохранения фертильности является спорным и зависит от нескольких факторов, таких как доза, тип и место облучения органов малого таза, возраст пациентки, а также от того, проводится ли химиотерапия. Существует также вероятность репозиции яичников в их исходное положение во время курса лучевой терапии. Таким образом, данную манипуляцию нецелесообразно применять у пациенток, которым предстоит химиотерапевтическое лечение, а также у тех, кому предстоит лучевая терапия расширенным полем [26].

Еще одним перспективным методом сохранения фертильности у онкологических больных может считаться криоконсервация ткани яичника. Она включает иссечение при помощи лапароскопии или лапаротомии по меньшей мере половины 1 яичника до начала противоопухолевого лечения. Извлеченная ткань должна быть доставлена в течение 24 ч при специальных условиях в криобанк для замораживания опытными специалистами [27, 28]. После получения противоопухолевого лечения и при наличии ремиссии, а также при желании реализовать репродуктивную

функцию замороженную ткань яичника можно заморозить и пересадить обратно той же пациентке (провести аутотрансплантацию). В основном овариальная ткань аутотрансплантируется ортотопически в оставшийся яичник или ложе яичника. В случае тяжелых тазовых спаек или нарушения тазовой сосудистой сети вследствие предыдущего облучения замороженная-размороженная ткань яичника может быть аутотрансплантирована гетеротопически в другие места, такие как подкожное пространство брюшной стенки или предплечья для последующей стимуляции яичников, извлечения яйцеклеток и ЭКО. После успешного замораживания ткани яичников и аутотрансплантации функции яичников могут восстановиться через 2–9 мес после операции и сохраняться годами. После ортотопической аутотрансплантации возможна самопроизвольная беременность, в противном случае может быть проведена последующая стимуляция яичников и процедура ЭКО [28]. Главным достоинством данного метода является то, что он может быть единственным подходящим вариантом для девочек препубертатного возраста [29]. По сравнению с общепринятыми вариантами сохранения фертильности у женщин (замораживанием эмбрионов и яйцеклеток) замораживание ткани яичников и аутотрансплантация не требуют предварительной стимуляции яичников и не откладывают лечение рака. Более того, этот вариант также может восстановить как эндокринную, так и репродуктивную функцию яичников после лечения рака [30].

Несмотря на свою перспективность, аутотрансплантация овариальной ткани у онкологических больных вызывает серьезную озабоченность специалистов из-за возможного заражения ткани яичников злокачественными клетками в случае карцином яичников или злокачественных новообразований, которые могут давать метастазы в яичники (рак желудка, кишечника, молочной железы). Согласно нескольким исследованиям, систематическим обзорам и метаанализам, оценивающим риск рецидива после данной процедуры, аутотрансплантация замороженной-размороженной ткани яичников должна быть абсолютно противопоказана при всех типах рака яичников и лейкозах (высокий риск), в то время как ее проведение при злокачественных новообразованиях молочной железы, костей и соединительной ткани является вопросом дискуссии (умеренный риск), так же как и при неходжкинских лимфомах и раке желудочно-кишечного тракта (умеренный риск) [31–33].

В связи с этим в настоящее время активно используется метод IVF, который в 2021 г. перешел из разряда экспериментальных в реальную клиническую практику [34]. Его преимущественное использование обусловлено целым рядом достоинств наряду с отсутствием существенных недостатков. Незрелые ооциты могут быть получены непосредственно из экстрагиро-

ванной ткани яичника. Клинически, когда стимуляция яичников невозможна, проводится извлечение незрелых ооцитов из нестимулированных яичников с помощью обычного трансвагинального доступа под контролем ультразвука. Извлеченные незрелые ооциты следует дополнительно культивировать *in vitro* в течение 24–48 ч в питательной среде определенного состава (фоллитропин альфа, хорионический гонадотропин человека, сывороточный альбумин), чтобы они дозрели до стадии МII для дальнейшего оплодотворения или витрификации [35]. Хотя этот вариант технически сложен, он выполним для всех пациенток, включая девочек препубертатного возраста. Вдобавок к этому он не требует обязательной стимуляции перед извлечением ооцитов, что определяет применение данной методики у пациенток с раком молочной железы с экспрессией эстрогеновых рецепторов, а также у женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы. Многие исследования показали отсутствие значимого эффекта модифицированного менструального цикла перед процедурой получения ооцитов, однако это касалось лишь показателей успешного живорождения [36–38].

Существуют различные протоколы IVF, в некоторых из них подразумевается введение фолликулостимулирующего гормона с целью получения ооцитов с наивысшим потенциалом развития из более крупных антральных фолликулов и/или введение хорионического гонадотропина человека для увеличения доли ооцитов в стадии МII. Каждый протокол применяется в конкретном клиническом случае, тем не менее многие клиницисты предпочитают воздерживаться от дополнительной стимуляции и проводить забор из нестимулированных яичников методом трансвагинальной пункции.

Существуют клинические ситуации, при которых противопоказаны любые инвазивные манипуляции с тканью яичников (рак яичников или метастазы в них). В таких случаях вариантом сохранения репродуктивной функции женщины является ОТО-IVF. Впервые данную методику применили A. Revel и соавт. (2004), которые провели забор антральных фолликулов из удаленных яичников у пациентки с карциномой эндометрия [39].

С целью повышения потенциала полученных ооцитов, а следовательно, и качества эмбрионов была разработана методика САРА-IVF. Доказано, что созревание ооцитов является достаточно сложным процессом, так как проходит как ядерное, так и цитоплазматическое созревание. Созревание ядра состоит из конденсации хромосом, их сегрегации, тогда как созревание цитоплазмы включает перераспределение органелл и динамические изменения в нитях цитоскелета. Более низкое качество созревших *in vitro* яйцеклеток связано с асинхронным созреванием

цитоплазмы и ядра. *In vivo* остановка мейоза обеспечивает необходимое для созревания цитоплазмы время, которое возобновляется после повышения уровня лютеинизирующего гормона [40]. При созревании *in vitro* важна коммуникация гранулезных клеток с ооцит-кумуляными комплексами. Гранулезные клетки секретируют определенные факторы, среди которых натрийуретические пептиды С-типа (CNP). CNP играют роль ингибитора созревания, поддерживающего остановку мейоза. В ответ на всплеск лютеинизирующего гормона мейоз возобновляется за счет снижения экспрессии CNP. Когда незрелые яйцеклетки выделяют и культивируют *in vitro*, яйцеклетки спонтанно возобновляют мейоз, поскольку теряется ингибирующая среда. Было показано, что культивирование ооцит-кумуляными комплексами в средах, содержащих эти секретируемые CNP, улучшает эффективность IVF у человека, тем самым поддерживая роль CNP в остановке мейоза [40].

В настоящее время методика двухфазного IVF, или CAPA-IVF, является более предпочтительной. У пациенток со злокачественными новообразованиями различных локализаций, по данным исследования Н. Creux и соавт. (2018), при применении классического метода IVF показатели созревания ооцитов составили около 80 %, при этом частота возникновения беременности при переносе эмбриона, полученного данным методом, — 18–30 %, что сопоставимо с данными, характерными для здоровых женщин. При использовании ОТО-IVF показатели созревания ооцитов составляют 50 %, а клинические показатели беременности — 15 % [40]. Применение CAPA-IVF позволяет нивелировать различия в статистических данных между этими 2 методиками [40–43].

Начало развития программ онкофертильности в Томской области началось с применения стандартных подходов ВРТ у пациенток с онкологическими заболеваниями. Пионерами в данной отрасли стали крупные федеральные центры, в настоящее время — ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) и Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». В результате их сотрудничества с 2016 г. по настоящее время рутинные методы ВРТ (криоконсервация гамет и эмбрионов) проведены более чем 30 супружеским парам, и на свет появились 5 живых здоровых детей. Более половины витрифицированного материала до сих пор находится в криохранилище центра ВРТ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ожидает потенциальных родителей, заканчивающих лечение онкопатологии.

Перспективными направлениями развития программ онкофертильности у женщин, как уже было

сказано ранее, являются методы ВРТ, основанные на получении незрелых половых клеток из нестимулированных яичников и/или удаленных гонад при проведении хирургического лечения онкологических заболеваний женской репродуктивной системы.

В феврале 2022 г. в центре ВРТ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России была впервые выполнена процедура доразивания незрелых ооцитов *in vitro*, полученных из вторичных фолликулов (программа IVF), а через несколько месяцев — первая процедура получения ооцитов из ткани удаленного яичника (ОТО-IVF). В настоящее время количество программ IVF и ОТО-IVF увеличивается каждый месяц, и указанные методы ВРТ проведены 37 пациенткам и супружеским парам (IVF — 32 программы, ОТО-IVF — 5 программ). В результате проведенных программ всего было получено 223 ооцит-кумуляных комплекса, доля дегенеративных ооцитов составила 35,9 %. Эффективность дозревания полученных незрелых ооцитов до стадии метафазы II составила 75,2 %. Только в 8 случаях «субстрата» (ооцитов в стадии МII) для дальнейшего использования в рутинных процедурах ЭКО не выявлено. Из 105 зрелых ооцитов витрифицировано 75. Пять пациенток приняли решение об оплодотворении зрелых ооцитов (30 ооцитов в стадии МII). Им была проведена процедура интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит. Культивирование эмбрионов проводилось до 5–6 сут. В результате манипуляций было получено 13 эмбрионов у 3 пациенток, у 2 пациенток эмбрионы остановились в развитии. Всем blastocysts хорошего качества была проведена процедура биопсии трофобласта для предимплантационного генетического тестирования на анеуплоидию. Десять биоптатов были отправлены на исследование. Проведенный анализ показал, что euploidными являются 8 эмбрионов из 10.

Из всех проведенных процедур одним из самых запоминающихся случаев является случай пациентки с раком молочной железы в ремиссии, которая обратилась в центр ВРТ для сохранения своего биологического материала перед курсами полихимиотерапии в связи с обнаружением объемного новообразования в позвоночнике. Пациентке был проведен протокол IVF, в котором получили 2 ооцита. Обе клетки культивировали в среде и через 30 ч получили 2 ооцита в стадии МII. Была проведена процедура интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит, получено 2 зиготы. На 5-е сутки получено 2 эмбриона хорошего качества, которым проведена биопсия трофобласта. В результате предимплантационного генетического тестирования у обоих эмбрионов не выявлено анеуплоидии, а также оба эмбриона оказались разнополыми. В настоящее время пациентка проходит курс полихимиотерапии, по окончании которого будет решаться вопрос о переносе криоконсервированных эмбрионов.

Таким образом, именно технология IVМ является наиболее оптимальной в отношении сохранения и реализации репродуктивной функции у онкологических больных. Одними из немногих ее недостатков являются

высокая стоимость и сложность лабораторного контроля и культивирования ооцитов, что, несомненно, требует специалистов с высокой квалификацией и соответствующим опытом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году. Заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. Malignant neoplasms in Russia in 2020. Morbidity and mortality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. (In Russ.).
2. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proc Roy Soc* 1891;48:457–8.
3. Pincus G., Enzmann E.V. Can mammalian eggs undergo normal development *in vitro*? *Proc Nat Acad Sci USA* 1934;20:121–4.
4. Красовская О.В. Оплодотворение яйца кролика *in vitro*. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1934;13(2):327–42. Krasovskaya O.V. Fertilization of a rabbit egg *in vitro*. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii* = *Archives of Anatomy, Histology and Embryology* 1934;13(2):327–42. (In Russ.).
5. Rock J., Menkin M.F. *In vitro* fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science* 1944;100:105–7.
6. Edwards R.G. Maturation *in vitro* of human ovarian oocytes. *Lancet* 1965;2(7419):926–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(65)92903-x
7. Steptoe P.C., Edwards R.G. Preimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976;3:880–2.
8. 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):1664–78. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
9. 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
10. Gunnala V., Schattman G. Oocyte vitrification for elective fertility preservation: The past, present, and future. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(1):59–63. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000339
11. De Munck N., Vajta G. Safety and efficiency of oocyte vitrification. *Cryobiology* 2017;78:119–27. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2017.07.009
12. Levi-Setti P.E., Patrizio P., Scaravelli G. Evolution of human oocyte cryopreservation: Slow freezing versus vitrification. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23(6):445–50. DOI: 10.1097/MED.0000000000000289
13. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А. и др. Особенности течения меланомы на фоне беременности. Вопросы онкологии 2023;69(2):322–7. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327 Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernyakov A.A. et al. Features of the course of melanoma during pregnancy. *Voprosy onkologii* = *Oncology Issues* 2023;69(2):322–7. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327
14. Meirou D., Raanani H., Maman E. et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014;102(2):488–495.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.017
15. Turan V., Bedoschi G., Moy F., Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2013;100(6):1681–1865.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.030
16. Revelli A., Porcu E., Levi Setti P.E. et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol* 2013;29(11):993–6. DOI: 10.3109/09513590.2013.819083
17. Alvarez M., Solé M., Devesa M. et al. Live birth using vitrified-warmed oocytes in invasive ovarian cancer: Case report and literature review. *Reprod Biomed Online* 2014;28(6):663–8. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.010
18. Tian Y., Liang Y., Yang X. Successful delivery after *in vitro* fertilization-embryo transfer in a woman with metachronous primary cancer of ovary and endometrium: A case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23(1):677. DOI: 10.1186/s12884-023-05973-z
19. Porcu E., Cipriani L., Dirodi M. et al. Successful pregnancies, births, and children development following oocyte cryostorage in female cancer patients during 25 years of fertility preservation. *Cancers (Basel)* 2022;14(6):1429. DOI: 10.3390/cancers14061429
20. Wang C., Chen M., Fu F., Huang M. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for the preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy for breast cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e66360. DOI: 10.1371/journal.pone.0066360
21. Del Mastro L., Ceppi M., Poggio F. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2014;40(5):675–83. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.12.001
22. Lambertini M., Horicks F., Del Mastro L. et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev* 2019;72:65–77. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.11.006
23. Du Z., Qu H. The relationship between ovarian function and ovarian limited dose in radiotherapy postoperation of ovarian transposition in young patients with cervical cancer. *Cancer Med* 2017;6(3):508–15. DOI: 10.1002/cam4.924
24. Moawad N.S., Santamaria E., Rhoton-Vlasak A., Lightsey J.L. Laparoscopic ovarian transposition before pelvic cancer treatment: Ovarian function and fertility preservation. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24(1):28–35. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.08.831
25. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H. et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994–2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914
26. Abir R., Ben-Aharon I., Garor R. et al. Cryopreservation of *in vitro* matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod* 2016;31(4):750–62. DOI: 10.1093/humrep/dew007
27. Fasano G., Dechène J., Antonacci R. et al. Outcomes of immature oocytes collected from ovarian tissue for cryopreservation in adult and prepubertal patients. *Reprod Biomed Online* 2017;34(6):575–82. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.03.007
28. Salama M., Isachenko V., Isachenko E. et al. Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: Systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;103:10–21. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.002

29. Bahroudi Z., Zarnaghi M.R., Izadpanah M. et al. Review of ovarian tissue cryopreservation techniques for fertility preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2022;51(2):102290. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102290
30. Salama M., Anazodo A., Woodruff T.K. Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: A multidisciplinary oncofertility approach. *Ann Oncol* 2019;30(11):1760–75. DOI: 10.1093/annonc/mdz284
31. Dolmans M.M., von Wolff M., Poirot C. et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: A review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021;115(5):1102–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.008
32. Vo K.C.T., Kawamura K. Female oncofertility: Current understandings, therapeutic approaches, controversies, and future perspectives. *J Clin Med* 2021;10(23):5690. DOI: 10.3390/jcm10235690
33. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. *In vitro* maturation: A committee opinion. *Fertil Steril* 2021;115(2):298–304. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.018
34. De Vos M., Grynberg M., Ho T.M. et al. Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice. *J Assist Reprod Genet* 2021;38(6):1265–80. DOI: 10.1007/s10815-021-02263-5
35. Sonigo C., Le Conte G., Boubaya M. et al. Priming before *in vitro* maturation cycles in cancer patients undergoing urgent fertility preservation: A randomized controlled study. *Reprod Sci* 2020;27:2247–56.
36. Reavey J., Vincent K., Child T., Granne I.E. Human chorionic gonadotropin priming for fertility treatment with *in vitro* maturation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD008720.
37. Ho V.N.A., Pham T.D., Le A.H. et al. Live birth rate after human chorionic gonadotropin priming *in vitro* maturation in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2018;11:70.
38. Revel A., Safran A., Benshushan A. et al. *In vitro* maturation and fertilization of oocytes from an intact ovary of a surgically treated patient with endometrial carcinoma: Case report. *Hum Reprod* 2004;19(7):1608–11. DOI: 10.1093/humrep/deh241
39. De Roo C., Tilleman K. *In vitro* maturation of oocytes retrieved from ovarian tissue: outcomes from current approaches and future perspectives. *J Clin Med* 2021;10(20):4680. DOI: 10.3390/jcm10204680
40. Creux H., Monnier P., Son W.Y., Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after *in vitro* fertilization and *in vitro* maturation treatments. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(4):583–92.
41. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
42. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии* 2016;62(6):807–11. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of approaches to choosing the scope of surgical treatment in patients with cervical cancer (the role of the study of sentinel lymph nodes). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2016;62(6):807–11. (In Russ.).
43. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384 Gynecological oncology: national guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Stilidy. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384

Вклад авторов

И.А. Петров: формулировка концепции статьи, курация больных, анализ полученных результатов, написание статьи;
Е.О. Чуркин: формулировка концепции статьи, написание статьи, внесение критически ценных замечаний;
Я.И. Архипова: работа с литературой, перевод иностранных источников, написание статьи;
А.Л. Чернышова: формулировка концепции статьи, написание статьи, работа с литературой, внесение критически ценных замечаний;
А.А. Черняков: перевод иностранных источников, написание статьи;
Н.В. Севостьянова: обзор литературы, перевод иностранных источников.

Authors' contributions

I.A. Petrov: formulation of the concept of the article, supervision of patients, analysis of the results obtained, writing the article;
E.O. Churkin: formulation of the concept of the article, writing the article, making critical comments;
Ya.I. Arkhipova: work with literature, translation of foreign literature, writing the article;
A.L. Chernyshova: formulating the concept of the article, writing the article, work with literature, making critical comments;
A.A. Chernyakov: translation of foreign literature, writing the article;
N.V. Sevostyanova: literature review, translation of foreign literature.

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: 02.12.2023. **Принята к публикации:** 02.02.2024.

Article submitted: 02.12.2023. **Accepted for publication:** 02.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-139-142>

Репродуктивные исходы инфильтративного эндометриоза после хирургического лечения с применением вспомогательных репродуктивных технологий (клинический случай)

А.Г. Тришкин^{1,2}, О.А. Зотова¹, М.А. Ющенко³¹Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка»; Россия, 650044 Кемерово, ул. Суворова, 3а;²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»; Россия, 650000 Кемерово, ул. Красная, 6;³ГАЗУЗ «Кузбасская государственная клиническая больница им. С.В. Беляева»; Россия, 650066 Кемерово, Октябрьский проспект, 22**Контакты:** Ольга Александровна Зотова kem.zotova@gmail.com

Эндометриоз является одной из актуальнейших проблем современной гинекологии и репродуктологии. Около 40 % женщин, страдающих эндометриозом различной локализации, бесплодны. Применение медикаментозной терапии доказанно не повышает фертильность. В настоящее время не существует единого мнения о влиянии хирургического лечения на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий.

В данной статье приведен клинический пример современного подхода к применению методов вспомогательных репродуктивных технологий при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Тактику ведения женщин с эндометриозом определяют его локализация, возраст пациентки, овариальный резерв, длительность бесплодия, проводимая терапия и ее эффективность, состояние маточных труб, а также показатели спермограммы. Правильно выбранная стратегия ведения данной пациентки позволила достичь не только клинической беременности, но и рождения здорового ребенка.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Тришкин А.Г., Зотова О.А., Ющенко М.А. Репродуктивные исходы инфильтративного эндометриоза после хирургического лечения с применением вспомогательных репродуктивных технологий (клинический случай). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):139–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-139-142>

Reproductive outcomes of infiltrative endometriosis after surgical treatment with assisted reproductive technologies (a clinical case)

A.G. Trishkin^{1,2}, O.A. Zotova¹, M.A. Yushchenko³¹Center for Family Health and Reproduction “Krasnaya Gorka”; 3a Suvorova St., 650044 Kemerovo, Russia;²Kemerovo State University; 6 Krasnaya St., 650000 Kemerovo, Russia;³Kuzbass State Clinical Hospital named after S.V. Belyaev; 22 Oktyabrskiy Prospekt, 650066 Kemerovo, Russia**Contacts:** Olga Aleksandrovna Zotova kem.zotova@gmail.com

Endometriosis is one of the most urgent problems of modern gynecology and reproductive medicine. About 40 % of women suffering from endometriosis of various localization are infertile. The use of drug therapy has not been proven to increase fertility. Currently, there is no consensus on the impact of surgical treatment on the effectiveness of assisted reproductive technologies.

This article presents a clinical case of modern approach to the use of assisted reproductive technologies for endometriosis-associated infertility. The tactics of managing women with endometriosis is determined by its localization, the age of the patient, ovarian reserve, the duration of infertility, the therapy and its effectiveness, the condition of the fallopian tubes, as well as spermogram parameters. The correctly chosen management strategy for this patient made it possible to achieve not only a clinical pregnancy, but also the birth of a healthy child.

Keywords: endometriosis, infertility, assisted reproductive technologies

For citation: Trishkin A.G., Zotova O.A., Yushchenko M.A. Reproductive outcomes of infiltrative endometriosis after surgical treatment with assisted reproductive technologies (a clinical case). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1):139–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-139-142>

Эндометриоз диагностируется у 7–15 % женщин репродуктивного возраста. Его основные клинические проявления – синдром хронической тазовой боли и бесплодие. Частота бесплодия у пациенток с эндометриозом достигает 55–75 % [1].

Глубокий инфильтративный эндометриоз – особый фенотип, который отличается выраженной тяжестью клинического проявления и нарушением функций соседних органов.

Хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза является весьма актуальной темой, вызывающей много споров относительно оптимальной тактики ведения, особенно в группе пациенток, планирующих беременность. Основной вопрос заключается в том, что должно быть первично: хирургическое лечение как 1-я линия терапии или применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Радикальная операция по удалению эндометриодных очагов, выполненная опытным хирургом в специализированном стационаре, в сочетании с медикаментозной терапией и ВРТ увеличивает шансы пациентки на беременность и вынашивание здорового ребенка, а последующая комбинированная терапия обеспечивает длительный безрецидивный период.

Беременность и роды у пациенток при глубоких инфильтративных формах эндометриоза должны рассматриваться как состояние высокого риска по развитию тяжелых осложнений [2].

В настоящее время нет рандомизированных исследований, где был бы проведен сравнительный анализ эффективности первичного хирургического лечения и программ ВРТ.

В 2014 г. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) представило вывод о том, что нет доказательств улучшения репродуктивных исходов после проведенного оперативного лечения инфильтративного эндометриоза до применения программ ВРТ [3].

На основании представляемого ниже клинического случая пациентки нашего Центра, имеющей сочетание бесплодия с различными формами эндометриоза, и анализа данных литературы в настоящей статье будут освещены репродуктивные исходы и тактика ведения.

Клинический случай

Пациентка Ж., 30 лет, в 2020 г. обратилась за медицинской помощью в ЦОЗСР «Красная горка» с жало-

бами на отсутствие наступления беременности в течение 4 лет.

Из анамнеза стало известно, что с 2015 г. пациентку беспокоят болезненные менструации, примесь крови в кале, диспареуния, бесплодие.

В 2015 г. на базе гинекологического отделения ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» ей были выполнены лапароскопия, двухсторонняя резекция яичников по поводу эндометриодных кист, уретеролизис, колонолизис, коагуляция очагов эндометриоза. В течение 9 мес в послеоперационном периоде пациентка принимала гормональную терапию диеногестом в составе комбинированных оральных контрацептивов. В течение 2 лет после оперативного лечения беременность не наступила.

В 2018 г. по данным магнитно-резонансной томографии выявлены признаки наружного генитального эндометриоза в виде эндометриодных имплантов по ретроцервикальной, параовариальной брюшине слева с контактным вовлечением стенки матки, глубокой инвазией стенки прямой кишки.

В 2018 г. пациентка госпитализирована в хирургическое отделение НМИЦ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По результатам ультразвукового исследования органов малого таза, выполненного в учреждении, диагностированы внутренний эндометриоз с преимущественным поражением задней стенки матки, инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки, инфильтративный эндометриоз стенки кишечника с вовлечением прямой и слепой кишки. Пациентке были выполнены лапароскопия, разделение рубцово-спаечного конгломерата малого таза, иссечение поверхностного эндометриоза серозной оболочки мочевого пузыря, двухсторонний уретеролизис нижней трети мочеточников, иссечение инфильтративного ретроцервикального эндометриоза, резекция толстой кишки с наложением циркулярного компрессионного анастомоза по типу «конец-в-конец», гистероскопия, полипэктомия, цистоскопия, катетеризация обоих мочеточников.

В послеоперационном периоде назначен дигидрогестерон в дозе 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й дни менструального цикла.

Через 1 год гормональный профиль был следующим: уровень антимюллера гормона – 0,59 нг/мл, фолликулостимулирующего гормона – 13,22 мМе/мл. При проведении ультразвукового исследования органов малого

таза выявлены признаки двухсторонних гидросальпинксов.

Резюмируя данные анамнеза, с учетом характера репродуктивных нарушений выполнение репродуктивной функции в данном случае возможно с применением ВРТ с использованием донорских ооцитов.

Пациентке рекомендованы все необходимые дообследования: магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием, колоноскопия, ультразвуковое исследование почек, эхоскопическое исследование проходимости маточных труб, по данным которого были подтверждены гидросальпинксы.

С целью повышения эффективности программы ВРТ были выполнены двухсторонняя сальпингэктомия, рассечение и иссечение спаек женских половых органов, гистероскопия, биопсия эндометрия. Гистологически верифицированы хронический сальпингит, фиброзная ткань с очагами эндометрия (эндометриоз). В полости матки — эндометрий в фазе пролиферации.

Подготовку к программе ВРТ ЭКО-ИКСИ (экстракорпоральное оплодотворение путем интраплазматической инъекции сперматозоида) с использованием в том числе ооцитов донора пациентка начала с приема норэтистерона и прекоцепционных мероприятий.

В серии диагностических ультразвуковых исследований отмечались ультразвуковые признаки кистозного новообразования яичника, соответствующие фолликулярной кисте. С лечебной целью назначены комбинированные оральные контрацептивы. На фоне отсутствия регресса кистозного новообразования проведена его пункция. По данным цитологического исследования атипичные клетки не были обнаружены.

В июне 2022 г. пара включена в программу стимуляции в протоколе ВРТ ЭКО-ИКСИ с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Суммарная доза гонадотропина — 1800/1800 МЕ. В качестве агониста гонадотропин-рилизинг-гормона использовался бусере-

лина ацетат 0,15 мг/доза. Триггером овуляции был хориогонадотропин альфа.

Проведена пункция 3 преовуляторных фолликулов, получен 1 ооцит. Разморожены ооциты донора (ДО). Оплодотворение проводилось методом ЭКО-ИКСИ. Результат оплодотворения — 1/6 (ДО). На 5-е сутки выполнен перенос 1 эмбриона (2BL, полученный при использовании собственного ооцита). Толщина эндометрия на момент эмбриотрансфера составляла 11,0 мм. Проведена криоконсервация 1BL 3AA (ДО), 2BL 3AB (ДО).

Через 14 дней уровень хорионического гонадотропина человека в крови составил 754,1 мМЕ/мл. В динамике через 7 сут отмечено повышение уровня хорионического гонадотропина человека в крови до 8199,3 мМЕ/мл. История завершилась рождением здорового ребенка.

Разница во мнениях относительно тактики ведения пациенток с эндометриозом существует длительное время. В 2015 г. были опубликованы данные P. Kodaman [4], свидетельствующие о том, что медикаментозное лечение эндометриоза должно быть 1-й линией терапии выбора при болевом синдроме, связанном с эндометриозом, а хирургическое вмешательство нужно рассматривать в качестве резерва для верификации диагноза и в случаях отсутствия эффективности проводимого медикаментозного лечения.

Когда идет речь о реализации репродуктивных планов у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза, необходимо принять во внимание возраст пациентки, овариальный резерв, продолжительность бесплодия и сопутствующие факторы бесплодия. Применение ВРТ зачастую является единственным и максимально эффективным способом преодоления бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

Вышеизложенные рассуждения как нельзя лучше соответствуют выбранной тактике ведения пациентки, описанной в статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пивазян Л.Г., Унанян А.Л., Пойманова О.Ф. и др. Эндометриоз: овариальный резерв и тактика ведения. Проблемы репродукции 2021;27(5):77–83.
Pivazyan L.G., Unanyan A.L., Poymanova O.F. et al. Endometrioma: ovarian reserve and management. Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction 2021;27(5):77–83. (In Russ.).
2. Русина Е.И., Ярмолинская М.И., Пьянкова В.О. Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против. Гинекология 2020;22(5):50–6.
DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200274

- Rusina E.I., Yarmolinskaya M.I., Piankova V.O. Deep infiltrative endometriosis. Contentious issues: pros and cons. Ginekologiya = Gynecology 2020;22(5):50–6. (In Russ.).
DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200274
3. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014;29:400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
4. Kodaman P. Current strategies for endometriosis management. Obstet Gynecol Clin North Am 2015;42(1):87–101.
DOI: 10.1016/j.ogc.2014.10.005

Вклад авторов

А.Г. Тришкин, О.А. Зотова, М.А. Ющенко: сбор и анализ данных, обзор публикаций по данной тематике, написание статьи.

Authors' contributions

A.G. Trishkin, O.A. Zotova, M.A. Yushchenko: data collection and analysis, review of publications on this topic, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Тришкин / A.G. Trishkin: <https://orcid.org/0009-0009-6012-7445>

О.А. Зотова / O.A. Zotova: <https://orcid.org/0000-0002-4991-5354>

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. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центра охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка» (протокол № 9 от 20.07.2023). Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patients' rights and bioethics rules. The study protocol was approved by the ethics committee of the Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka" (protocol No. 9 dated 20 July, 2023). The patient signed informed consent for the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-143-146>

Гематокольпос в постменопаузе, обусловленный злокачественным новообразованием влагалища (клинический случай)

Н.Д. Садовая, А.А. Безменко, И.С. Захаров*ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6***Контакты:** Наталья Дмитриевна Садовая nataliacrimea@gmail.com

Одним из редких патологических состояний женской репродуктивной системы является гематокольпос – процесс, связанный с обструктивными изменениями на уровне влагалища и характеризующийся нарушением естественной эвакуации содержимого из полости матки. С данной патологией чаще встречаются детские гинекологи, диагностируя аномалии развития женских половых органов. В период пери- и постменопаузы обструктивные нарушения встречаются крайне редко и связаны с гормональными изменениями или предшествующими вмешательствами. В статье представлен редкий клинический случай формирования гематокольпоса в результате злокачественного новообразования влагалища у женщины в постменопаузе.

Ключевые слова: гематокольпос, гематокольпос в постменопаузе, гематоцервикс, гематометра, карцинома влагалища, рак влагалища

Для цитирования: Садовая Н.Д., Безменко А.А., Захаров И.С. Гематокольпос в постменопаузе, обусловленный злокачественным новообразованием влагалища (клинический случай). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):143–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-143-146>

Hematocolpos in postmenopause caused by a malignant neoplasm of the vagina (a clinical case)

N.D. Sadovaya, A.A. Bezmenko, I.S. Zakharov*S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia***Contacts:** Natalya Dmitrievna Sadovaya nataliacrimea@gmail.com

Hematocolpos is a rare pathological condition of the Female Reproductive System. This process is associated with vaginal obstruction and is characterized by a violation of the normal evacuation of secretions from the uterine cavity. This pathology is more often encountered by pediatric gynecologists who diagnose anomalies in the development of female genital organs. In peri- and postmenopausal women obstructive disorders are extremely rare and are associated with hormonal changes or previous interventions.

The article presents a rare clinical case of hematocolpos as a result of vaginal carcinoma in postmenopausal woman.

Keywords: hematocolpos, postmenopausal hematocolpos, hematocervix, hematometer, vaginal carcinoma, vaginal cancer

For citation: Sadovaya N.D., Bezmenko A.A., Zakharov I.S. Hematocolpos in postmenopause caused by a malignant neoplasm of the vagina (a clinical case). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):143–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-143-146>

Одним из редких патологических состояний женской репродуктивной системы является гематокольпос – процесс, связанный с обструктивными изменениями на уровне влагалища и характеризующийся

нарушением естественной эвакуации содержимого из полости матки [1]. С данной патологией преимущественно встречаются детские гинекологи, диагностируя пороки развития половых органов: атрезию гимена,

полную или неполную аплазию влагалища или шейки матки [2]. При наличии у пациенток указанных дефектов с формированием менструальной функции создаются условия для возникновения гематометры, гематокольпоса, гематосальпинкса или их сочетаний. Распространенность таких состояний составляет 1:1000–1:16 000 [3].

В период пери- и постменопаузы обструктивные нарушения наблюдаются чаще на уровне шейки матки, что связано с гормональными изменениями или предшествующими вмешательствами. Крайне редко, как правило в результате лучевой интервенции, препятствие может сформироваться на уровне влагалища. Наличие гематокольпоса, гематоцервикса или гематометры у женщин в постменопаузальном периоде всегда вызывает настороженность в отношении злокачественных новообразований репродуктивной системы.

Клинический случай

Пациентка Н., 61 года, обратилась в женскую консультацию с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота, усиливающиеся в последние 2 мес, а также учащенное мочеиспускание. Считает себя больной в течение 3 лет, когда впервые отметила появление болей внизу живота во время половых контактов, однако за медицинской помощью не обращалась. Длительность постменопаузального периода – 5 лет. В акушерско-гинекологическом анамнезе 1 роды путем операции кесарева сечения; из гинекологической патологии – бессимптомная миома матки малых размеров.

При гинекологическом осмотре в зеркалах визуализировалась атрофическая слизистая оболочка влагалища, которая контактно кровоточила, шейку матки визуализировать не удалось, весь малый таз занимала тугоэластичная опухоль диаметром до 15 см, какие-либо инфильтраты пальпаторно не определялись.

По данным ультразвукового исследования визуализировалась внеорганный опухоль малого таза размерами до 115 мм (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография органов малого таза (рис. 2): тело и шейка матки баллонообразно деформированы за счет жидкостного содержимого с толщиной слоя до 23 мм на уровне тела и 40 мм на уровне шейки. Матка в положении антефлексии, тело матки размерами 39 × 50 × 56 мм, шейка матки 41 × 44 × 38 мм. Зональная анатомия не прослеживалась. На уровне верхней трети влагалища определялось ограниченное жидкостное скопление размерами 64 × 73 × 73 мм. Стенки средней и нижней трети влагалища равномерной толщины с характерным пониженным сигналом, паракольпум без особенностей. Заключение: магнитно-резонансные признаки гематометры, гематокольпоса, а также ограниченного геморрагического содержимого на уровне верхней трети влагалища (на фоне спаечного процесса?).



Рис. 1. Данные ультразвукового исследования органов малого таза пациентки Н., 61 года

Fig. 1. Ultrasound data of the pelvic organs of patient N., 61 years old



Рис. 2. Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза пациентки Н., 61 года

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs of patient N., 61 years old

Пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России с предварительным диагнозом: «Полная атрезия средней трети влагалища. Гематометра, гематоцервикс, гематокольпос в постменопаузе?». На основании клинического диагноза был сформирован план хирургического лечения.

Интраоперационно: в средней трети на расстоянии 4 см от гименального кольца определялась полная атрезия влагалища (рис. 3, а). Рубцовые ткани были тупо разведены в стороны, излилось более 500 мл темной крови (рис. 3, б). После восстановления проходимости

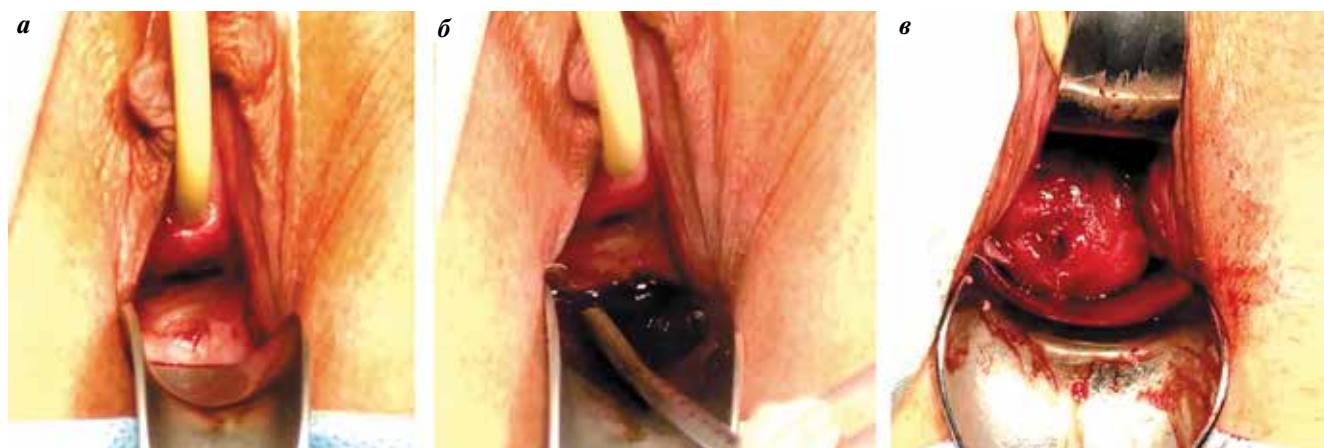


Рис. 3. Ход операции по вскрытию гематокольпоса пациентки Н.: а — визуализация полной атрезии влагалища; б — опорожнение гематокольпоса; в — формирование шейки матки после опорожнения гематокольпоса

Fig. 3. Stages of the operation to empty the hematocolpos of patient N.: а — visualization of vaginal atresia; б — emptying of the hematocolpos; в — formation of the cervix after emptying the hematocolpos

влагалища шейка матки стала доступна для визуализации (рис. 3, в). Результаты визуализации: шейка матки расширена до 4 см, мягкой консистенции, наружное отверстие цервикального канала расширено до 1 см.

Выполнена реконструкция путем удаления рубцовой ткани и восстановления нормального просвета влагалища. Операция прошла без особенностей, кровопотеря составила 50 мл. На гистологическое исследование были отправлены биоптат шейки матки, рубцовая ткань стенки влагалища, соскоб из цервикального канала и полости матки. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка была выписана из стационара спустя 5 дней.

Результат гистологического исследования операционного материала: в биоптате из шейки матки пласты многослойного плоского эпителия с плоскоклеточным интраэпителиальным повреждением тяжелой степени (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL); фрагменты стенки влагалища с HSIL. В соскобе из цервикального канала кровь, мелкие пласты многослойного плоского эпителия без подлежащих тканей с HSIL, а также мелкие участки стромы с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и скоплениями ксантомных клеток. В соскобе из тела матки обильно кровь, отдельные пласты поверхностного цилиндрического эпителия без подлежащей стромы.

Принимая во внимание полученный результат гистологического исследования, было рекомендовано выполнить повторное патоморфологическое исследование интраоперационного материала в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Результат пересмотра препарата: в материале биопсии шейки матки фрагменты многослойного плоского эпителия с HSIL, тяжелая цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN III) с папиллярной архитектурой; в материале из стенки влагалища плоскоклеточная карцинома G₁

с мультифокальной инвазией в субэпителиальную основу не более 0,1 мм; в материале соскоба из цервикального канала фрагменты многослойного плоского эпителия с HSIL; фрагменты эндометрия с доброкачественной папиллярной пролиферацией, фиброзом стромы, фрагменты эндометрия с атрофией.

Пациентка была направлена к онкологу для проведения курса лучевой терапии и дальнейшего динамического наблюдения. В связи с ранней диагностикой злокачественного новообразования прогноз 5-летней выживаемости высокий.

В научной литературе встречаются немногочисленные публикации, описывающие гематокольпос в постменопаузальном периоде [4]. Ведущей причиной формирования данного осложнения является атрезия влагалища вследствие проведения лучевой терапии. Так, A.D. Elwood и E. Girda (2021) описали хирургическое лечение гематокольпоса у женщины 52 лет с аденокарциномой влагалища и лучевой терапией в анамнезе. Причиной кровотечения и формирования гематокольпоса в приведенном случае стал диагностированный при гистологическом исследовании полип эндометрия [5].

S. Segal и соавт. (2011) продемонстрировали клинический случай у женщины 53 лет, проявляющийся сращением передней и задней стенок влагалища в результате атрофического вагинита. В то же время причина формирования гематокольпоса осталась неясной [6].

Публикации, где были бы представлены случаи атрезии влагалища в связи с онкологическим процессом, отсутствуют. В связи с этим описываемая нами клиническая ситуация имеет научный и практический интерес для обсуждения вопроса о своевременной диагностике подобных состояний.

При проведенном нами анализе не было найдено отечественных или зарубежных научных статей, описывающих формирование гематокольпоса в результате

(и одновременно вследствие) развития злокачественного новообразования. Представленный редкий клинический случай демонстрирует необходимость проявления настороженности в отношении атрезии влагалища, скрывающей аномальные маточные кро-

вотечения различной этиологии у женщин в постменопаузе. Своевременная диагностика и верификация диагноза позволяют провести адекватное лечение, что неизбежно положительно отразится на прогнозе выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salvat J., Slamani L. Hematocolpos. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998;27(4):396–402.
2. Loendersloot E.W., Tibboel D. Hematocolpos. Ned Tijdschr Geneesk 1980;124(22):857–60.
3. Silva Í.S., Martello R., Mendes A. et al. Urinary retention due to hematocolpos. Acta Med Port 2021;34(3):232–5. DOI: 10.20344/amp.11912
4. Speas C.K., Gallup D.C., Gallup D.G. Hematocolpos in elderly women. South Med J 1993;86(7):815–8. DOI: 10.1097/00007611-199307000-00020
5. Elwood A.D., Girda E. Decompression of hematocolpos caused by acquired obstruction in patient with prior radiation for vaginal cancer. Gynecol Obstet Case Rep 2021;7(9):161.
6. Segal S., Harvie H.S., Siegelman E. et al. Severe atrophic vaginitis causing vaginal synechiae and hematocolpos at menopause. Menopause 2011;18(3):333–5. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181f3285a

Вклад авторов

Н.Д. Садовая: обзор литературы, написание статьи, оформление сопроводительных документов;
А.А. Безменко: концепция статьи, обработка материалов;
И.С. Захаров: анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

N.D. Sadovaya: literature review, writing the article, preparation of accompanying documents;
A.A. Bezmenko: concept of the article, processing of materials;
I.S. Zakharov: analysis of the data obtained, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Д. Садовая / N.D. Sadovaya: <https://orcid.org/0000-0003-3362-4402>
А.А. Безменко / A.A. Bezmenko: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>
И.С. Захаров / I.S. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

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 patients' rights and bioethics rules. The patient signed informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 24.11.2023. Принята к публикации: 20.12.2023.
Article submitted: 24.11.2023. Accepted for publication: 20.12.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-147-152>

Химиотерапия рака шейки матки и контрацепция: дискуссионные вопросы и клинический случай

Е.А. Ульрих¹, В.Г. Борщевский², И.С. Захаров², А.А. Безменко², Д.И. Гайворонских², А.В. Причина²,
А.С. Сайкина², А.К. Баирова³

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ГБУЗ ЛО «Ломоносовская межрайонная больница им. И.Н. Юдченко» Минздрава России; Россия, 198412 Ломоносов, ул. Еленинская, 13

Контакты: Игорь Сергеевич Захаров isza@mail.ru

Рак шейки матки занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. При лечении данной патологии наряду с хирургическим методом применяется химио- и лучевая терапия. Согласно клиническим рекомендациям, при наличии рака шейки матки IIB–IIIA стадий допускается проведение 2–4 циклов неоадъювантной химиотерапии с целью создания условий для возможности выполнения расширенной экстирпации матки по Мейгсу. Случаи возникновения беременности во время химиотерапии являются уникальными и крайне редкими.

В статье представлен клинический случай развития беременности в процессе химиотерапии, проводимой по схеме таксаны + платиносодержащие препараты, у пациентки 27 лет. По данным клинической картины и биопсии шейки матки установлен диагноз: инвазивная неороговевающая плоскоклеточная карцинома шейки матки IIB (cT2bNxM0) G₂, правосторонний параметральный вариант с неуточненным ВПЧ-статусом. С учетом наличия инфильтрации параметриев, возраста пациентки онкологическим консилиумом назначено проведение от 2 до 4 циклов химиотерапии по схеме ТС (паклитаксел, карбоплатин) с интервальной оценкой. После 2-го цикла химиотерапии была диагностирована беременность раннего срока, выполнен медикаментозный аборт. На фоне 3 циклов химиотерапии сформировались условия для хирургического лечения, и было проведено оперативное лечение в объеме расширенной экстирпации матки по Мейгсу (III тип по Piver/C2 Morrow) с транспозицией яичников. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Описанный случай беременности на фоне химиотерапии представляет научный и практический интерес, инициируя обсуждение вопроса о необходимости консультирования таких пациенток касательно надежной контрацепции с учетом критериев приемлемости, что позволит избежать нежелательных исходов во время лечения онкологического заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, комбинированная химиотерапия, неоадъювантная химиотерапия, препараты платины, беременность, контрацепция, редкий клинический случай

Для цитирования: Ульрих Е.А., Борщевский В.Г., Захаров И.С. и др. Химиотерапия рака шейки матки и контрацепция: дискуссионные вопросы и клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):147–52. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-147-152>

Chemotherapy for cervical cancer and contraception: discussion issues and clinical case

E.A. Ulrikh¹, V.G. Borshchevskiy², I.S. Zakharov², A.A. Bezmenko², D.I. Gayvoronskikh², A.V. Prichina²,
A.S. Saykina², A.K. Bairova³

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

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³Lomonosov Interdistrict Hospital named after I.N. Yudchenko, Ministry of Health of Russia; 13 Yeleninskaya St., Lomonosov 198412, Russia

Contacts: Igor Sergeevich Zakharov isza@mail.ru

Cervical cancer occupies one of the leading places in the structure of oncological diseases of the Female Reproductive System. In the treatment of this pathology, along with the surgical method of treatment, chemotherapy and radiation therapy are used. According to clinical guidelines, in the presence of cervical cancer stages IIB–IIIA, it is allowed to carry out 2–4 cycles of neoadjuvant chemotherapy in order to create conditions for the possibility of performing extended hysterectomy according to Meigs. Pregnancy during chemotherapy is unique and extremely rare.

The article presents a clinical case of pregnancy during chemotherapy (performed according to the scheme: taxanes and platinum-containing drugs) in a 27-year-old patient. According to the clinical picture and results of cervical biopsy, the diagnosis was made: invasive nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the cervix IIB (cT2bNxM0) G₂, right-sided parametric variant, nonspecific (with unspecified HPV status). Taking into account the presence of parametrial infiltration, the age of the patient, the oncological council prescribed from 2 to 4 cycles of chemotherapy according to the TC scheme (paclitaxel, carboplatin) with an interval assessment. After the second cycle of chemotherapy, an early pregnancy was diagnosed – a medical abortion was performed. Against the background of 3 cycles of chemotherapy, the conditions for surgical treatment were formed – surgical treatment was performed in the amount of extended hysterectomy according to Meigs (type III according to Piver/C2 Morrow) with transposition of the ovaries. The postoperative period was uneventful; the patient was discharged in a satisfactory condition.

The described case of pregnancy on the background of chemotherapy is of scientific and practical interest, initiating a discussion on the need to counsel such patients regarding reliable contraception, taking into account the eligibility criteria, which will avoid undesirable outcomes during cancer treatment.

Keywords: cervical cancer, combined chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, platinum preparations, pregnancy, contraception, rare clinical case

For citation: Ulrich E.A., Borshchevsky V.G., Zakharov I.S. et al. Chemotherapy for cervical cancer and contraception: discussion issues and clinical case. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1):147–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-147-152>

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической патологии среди женщин во всем мире. Так, в 2020 г. в мире было зафиксировано 604 тыс. новых случаев данного заболевания [1]. В Российской Федерации в 2021 г. 14 468 пациенток взято на учет с впервые установленным диагнозом РШМ, при этом частота выявления данной патологии путем активного скрининга составила лишь 34,7 % [2].

Согласно международной морфологической классификации злокачественных опухолей шейки матки (Всемирная организация здравоохранения, 2020), выделяют опухоли из плоского эпителия, железистого эпителия, смешанные эпителиальные, мезенхимальные и нейроэндокринные опухоли [3]. Важными звеньями в диагностике патологии шейки матки являются цитологический скрининг и определение вируса папилломы человека (ВПЧ) [4, 5]. Опухоли, происходящие из плоского эпителия, классифицируют в том числе на ВПЧ-ассоциированный и ВПЧ-неассоциированный плоскоклеточный рак, а опухоли, происходящие из железистого эпителия, – на ВПЧ-ассоциированную и ВПЧ-неассоциированную аденокарциному. Необходимо отметить, что в мире ежегодно диагностируется около 530 тыс. новых случаев ВПЧ-положительного РШМ. При этом в 71 % случаев в диагностическом материале преобладают ВПЧ 16-го и 18-го типов [6].

Тактика лечения РШМ определяется стадией онкологического процесса, гистологическим типом

опухоли, а в ряде случаев и желанием женщины сохранить фертильность [7]. Так, при IA1 стадии с инвазией опухоли не более 3 мм, горизонтальном распространении не более 7 мм и при отсутствии лимфоваскулярной инвазии рекомендовано выполнять конизацию шейки матки в сочетании с выскабливанием оставшейся части цервикального канала и полости матки. В случае диагностирования лимфоваскулярной инвазии при желании пациентки сохранить фертильность проводится конизация шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала или трахелэктомия, а также тазовая лимфаденэктомия. Если же женщина в данной ситуации не планирует сохранять детородную функцию, осуществляется экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией (II типа). У пациенток в возрасте до 45 лет рассматривается возможность проведения транспозиции яичников.

При IA2 стадии выполняется модифицированная расширенная экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией (IIb типа). У женщин до 45 лет может быть осуществлена транспозиция яичников. Пациенткам, желающим сохранить репродуктивную функцию, при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах (в процессе хирургического лечения выполняется детекция сигнальных лимфатических узлов со срочным гистологическим исследованием) возможно выполнение расширенной трахелэктомии. В случае противопоказаний к хирургическому лечению с согласия пациентки проводится лучевая терапия.

При IB1 и IIА1 стадиях и при размерах опухоли до 4 см рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки по Мейгсу. У женщин до 45-летнего возраста выполняется транспозиция яичников. В случае превышения указанного размера опухоли, при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах проводится парааортальная лимфаденэктомия. При отказе пациентки от хирургического лечения, а также при невозможности его проведения осуществляется по медицинским показаниям лучевая или химиолучевая терапия по радикальной программе. Адювантное лечение после радикальной операции проводится при высоком риске прогрессирования опухолевого процесса. Если пациентка с РШМ IB1 стадии рассматривает вопрос сохранения фертильности, допускается осуществление расширенной трахелэктомии.

Одним из вариантов лечения РШМ при IB2 и IIА2 стадиях (у пациенток, относящихся к группе высокого риска прогрессирования) является неoadъювантная химиотерапия препаратами платины с последующим проведением расширенной экстирпации матки по Мейгсу. Хирургическое лечение при IB2 и IIА2 стадиях выполняется по тем же принципам, что и при IB1 и IIА1 стадиях, при этом лапароскопический доступ не рекомендуется.

В случае диагностики РШМ IIB–IIIA стадий ряд авторов допускают возможность проведения 2–4 циклов неoadъювантной химиотерапии перед выполнением расширенной экстирпации матки по Мейгсу, что позволяет избежать адъювантной лучевой терапии. При метастазировании в тазовые и/или поясничные лимфатические узлы возможна лимфаденэктомия с последующей химиолучевой терапией по радикальной программе.

При IVB стадии проводится системная химиотерапия. Возможность осуществления лучевой терапии отдельных метастатических очагов рассматривается в индивидуальном порядке. Если первичная опухоль имеет небольшие размеры при изолированном метастатическом поражении поясничных лимфатических узлов, может быть выполнена лимфаденэктомия с последующей химиолучевой терапией с расширенным полем.

В настоящее время при лечении РШМ применяется как адъювантная, так и неoadъювантная химиотерапия. Адъювантная химиотерапия направлена на уменьшение риска развития рецидива заболевания путем воздействия на метастазы после хирургической или лучевой интервенции первичной опухоли и используется при наличии факторов риска прогрессирования заболевания [8]. Адъювантная химиотерапия может дополняться дистанционной лучевой терапией с расширенным полем. Для определения необходимости проведения дистанционной лучевой терапии используются критерии Седлиса [9].

Неoadъювантная химиотерапия используется с целью уменьшения размеров опухолевых масс перед планируемым хирургическим лечением или лучевой терапией. Комбинация синтетических противоопухолевых препаратов платины и препаратов растительного происхождения, оказывающих цитостатический эффект, используется наиболее часто. Согласно клиническим рекомендациям по лекарственному лечению РШМ Российского общества клинической онкологии, наибольшей эффективностью в 1-й линии лечения обладает комбинация препаратов платины и химиопрепаратов растительного происхождения.

Механизм действия препаратов платины связан с повреждением молекулы ДНК, приводящим к гибели клеток путем апоптоза. Кроме того, запускается адаптационная активация белков, направленных на супрессию опухолевых масс [10]. Среди побочных эффектов наиболее часто встречаются алоpecia (у 68 % пациенток), снижение когнитивных функций (у 50 %). Токсичность данной группы препаратов распространяется также на костный мозг, что проявляется тромбоцитопенией, лейкопенией, анемией [11].

Химиопрепараты растительного происхождения оказывают цитотоксический эффект путем нарушения митотического деления клеток. Препараты обладают антиангиогенным действием и способствуют апоптозу [12].

Важным вопросом, который возникает при лечении онкопатологии, является малая освещенность в литературе влияния комбинированной химиотерапии на репродуктивную систему женщин.

Е.Д. Гольдберг и Т.Г. Боровская (2004) в проведенном исследовании отметили, что при использовании платиносодержащих препаратов у крыс-самок в первые дни наблюдалась стимуляция фолликулогенеза. Однако в дальнейшем в течение 1-го месяца отмечались гибель клеток фолликулярного эпителия и распад ядер яйцеклеток. Кроме того, образовывались фолликулярные кисты и кисты желтого тела. Через 3 и 6 мес после начала эксперимента в тканях репродуктивной системы крыс начали развиваться атрофические процессы. Важным цитотоксическим эффектом явилось резкое снижение количества примордиальных фолликулов [13].

Учитывая, что у молодых пациенток в результате химиотерапии возникает высокая вероятность формирования преждевременной недостаточности яичников, эксперты Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) предложили классификацию противоопухолевых химиопрепаратов в зависимости от выраженности гонадотоксического эффекта у женщин [14, 15], согласно которой выделяют противоопухолевые препараты с высокой, средней и низкой степенью гонадотоксичности. В то же время имеется перечень химиопрепаратов с неуточненным влиянием на функцию яичников, включающим в том числе таксаны.

Как было отмечено выше, гонадотоксический эффект при химиотерапии проявляется не сразу — на первом этапе отмечается стимуляция фолликулогенеза, что при ведении пациенткой половой жизни без использования контрацепции может привести к возникновению нежелательной беременности.

В данном контексте необходимо отметить, что в регламентирующих документах отсутствует информация о необходимости консультации пациенток, получающих химиопрепараты, по вопросам контрацепции. В медицинских критериях приемлемости использования методов контрацепции в зависимости от определенного заболевания (состояния), опубликованных Всемирной организацией здравоохранения, указано, что РШМ на этапе ожидания предстоящей терапии относится ко II категории при использовании гормональной контрацепции, т.е. преимущества применения данного метода в целом преобладают над теоретическими или доказанными рисками [16]. При этом указано, что в большинстве случаев лечение РШМ приводит к бесплодию, и нет рекомендаций относительно тактики ведения при выполнении химиотерапии в том случае, если пациентка продолжает вести половую жизнь. Отсутствие настороженности по поводу вероятности возникновения нежелательной беременности при химиотерапевтическом лечении может негативно влиять на прогноз основного заболевания при ее реализации.

Ниже представлен клинический случай развития нежелательной беременности у женщины на фоне комбинированной химиотерапии РШМ, что, учитывая малую освещенность данной проблемы в литературе, представляет научный и практический интерес.

Клинический случай

Пациентка М., 27 лет, считает себя больной с апреля 2022 г., когда появились обильные кровянистые выделения из половых путей. 15.06.2022 была госпитализирована в центральную районную больницу г. Ейска. 16.06.2022 проведена биопсия шейки матки. По результатам гистологического исследования № 1545/8287 от 16.06.2022 сделано заключение: плоскоклеточный РШМ.

26.07.2022 женщина обратилась в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова. При гинекологическом исследовании: наружные половые органы сформированы правильно; половая щель сомкнута; шейка матки деформирована экзофитной опухолью без перехода на стенки влагалища, контуры шейки матки сохранены, новообразование кровоточит при контакте; матка с придатками без патологических изменений; пристеночная инфильтрация параметрия справа. Установлен предварительный диагноз: РШМ IIВ (сT2bNxM0).

Для уточнения диагноза пациентка была направлена в Российский научный центр радиологии и хирургических

технологий им. акад. А.М. Гранова для повторного гистологического исследования препаратов ткани шейки матки. По результатам гистологического исследования № 2204991 от 27.07.2022 установлен диагноз: инвазивная неороговевающая плоскоклеточная карцинома шейки матки G₂, неспецифицированная (с неуточненным ВПЧ-статусом).

С учетом данных гинекологического осмотра и гистологического исследования была назначена неоадъювантная химиотерапия (2–4 цикла по схеме ТС: паклитаксел + карбоплатин) с последующим решением вопроса о проведении хирургического лечения.

Первый цикл химиотерапии (11.08.2022) пациентка перенесла удовлетворительно. Второй цикл химиотерапии проведен по плану через 3 нед (02.09.2022), перенесен также удовлетворительно. При очередном осмотре (23.09.2022) перед 3-м циклом химиотерапии была диагностирована маточная беременность раннего срока. 26.09.2022 проведен медикаментозный аборт, затем выполнен 3-й цикл неоадъювантной химиотерапии. Через неделю (04.10.2022) проведено ультразвуковое исследование органов малого таза в динамике, при котором плодное яйцо не определялось.

26.10.2022 проведена плановая госпитализация пациентки для последующего оперативного лечения. При физикальном исследовании: общее состояние удовлетворительное; телосложение нормостеническое; масса тела 55 кг, рост 160 см, индекс массы тела 21,5 кг/м²; кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности; пульс 82 уд/мин; артериальное давление — 123/89 мм рт. ст.; частота дыхательных движений — 17 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, перистальтика выслушивалась. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное, симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Паховые лимфатические узлы не увеличены.

Гинекологическое исследование: наружные половые органы сформированы правильно, половая щель сомкнута, оволосение по женскому типу, уретра и парауретральные железы без особенностей. При осмотре в зеркалах слизистая оболочка влагалища не изменена. Шейка матки гипертрофирована, наружная часть задней губы шейки матки разрушена бугристой опухолью 1,5 × 2,0 см, без перехода на стенку влагалища, кровоточила при контакте, при этом контуры шейки матки сохранены. Выделения из половых путей сукровичные, умеренные. Матка нормальных размеров, подвижная, относительно смещается, придатки не определялись.

Диагноз: РШМ IIВ (сT2bNxM0) G₂, правосторонний периметральный вариант, состояние после 3 циклов неоадъювантной химиотерапии по схеме таксаны + препараты платины 08.2022–09.2022. Получен частичный ответ.

На фоне проведенных циклов неоадъювантной химиотерапии сформировались условия для хирургического

лечения. Принято решение о выполнении нижнесрединной лапаротомии с расширенной экстирпацией матки по Мейгсу (III тип по Piver/C2 Morrow) с транспозицией яичников.

27.10.2022 во время операции при ревизии брюшной полости париетальный и висцеральный листки брюшины не изменены. Матка нормальных размеров. Пальпаторно шейка матки увеличена в размерах. Левые и правые придатки матки без особенностей. Большой сальник, печень, желудок, желчный пузырь, видимые петли кишечника не изменены. Проведена расширенная экстирпация матки по Мейгсу. Выполнена транспозиция яичников в проекции терминальной линии справа и слева к передней брюшной стенке.

В макропрепарате:

- 1) матка с маточными трубами, шейкой матки, паравагинальной клетчаткой, влагалищной манжеткой; на разрезе полость матки не расширена, эндометрий типичного строения. В проекции нижней трети цервикального канала лоцируется дефект диаметром до 0,5 см;
- 2) жировая клетчатка с тазовыми лимфатическими узлами справа;
- 3) жировая клетчатка с тазовыми лимфатическими узлами слева.

Результаты гистологического исследования: высокодифференцированный плоскоклеточный РШМ (глуби-

на инвазии 3 мм) с признаками лечебного патоморфоза; признаки внутрисосудистой инвазии в исследованных микропрепаратах не обнаружены; края резекции вне роста опухоли. Эндометрий пролиферативного типа; стенка матки обычного гистологического строения. Двусторонний хронический сальпингит вне обострения. Тазовая клетчатка с 13 лимфатическими узлами справа; тазовая клетчатка с 16 лимфатическими узлами слева.

Послеоперационный период протекал без особенностей, заживление раны происходило первичным натяжением. На 7-е сутки (03.11.2022) послеоперационного периода пациентка выписана из стационара домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-онколога по месту жительства.

Возникновение беременности на фоне приема химиопрепаратов встречается крайне редко, что объясняет малую освещенность данной проблемы в литературе. В связи с этим публикация клинического случая возникновения беременности при проведении неоадьювантной химиотерапии представляет научный и практический интерес, инициируя обсуждение вопроса о необходимости консультирования таких пациенток касательно надежной контрацепции с учетом критериев приемлемости, что позволит избежать нежелательных исходов во время лечения онкологического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care to the population of 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.).
3. WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours. 5th edn. Lyon: IARC, 2020. DOI: 10.1055/a-1545-4279
4. Шмидт А.А., Алиева М.Т., Захаров И.С. Прогнозирование риска развития и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, у военнослужащих женского пола. Военно-медицинский журнал 2023;7:52–5. Schmidt A.A., Alieva M.T., Zakharov I.S. Predicting the risk of development and progression of diseases associated with the human papillomavirus in female military personnel. *Voenno-meditsinskiy zhurnal* = *Military Medical Journal* 2023;7:52–5. (In Russ.).
5. Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С. и др. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки. Мать и дитя в Кузбассе 2019;78(3):37–40.
- Elgina S.I., Zolotarevskaya O.S., Zakharov I.S. et al. Cytological screening for cervical cancer diagnosing. *Mat i ditya v Kuzbasse* = *Mother and Baby in Kuzbass* 2019;78(3):37–40. (In Russ.).
6. Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the uteri. *FIGO Cancer Rep* 2018;142:22–36. DOI: 10.1002/ijgo.12611
7. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):197–217. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-13
- Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guidelines for drug treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO* = *Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines* 2021;11(3s2):197–217. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-13
8. Клинические рекомендации «Рак шейки матки». Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. 48 с. Clinical recommendations “Cervical cancer”. Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020. 48 p. (In Russ.).
9. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177–83. DOI: 10.1006/gyno.1999.5387

10. Вартанян А.А., Огородникова М.В. Молекулярные механизмы действия препаратов платины. Российский биотерапевтический журнал 2004;(1):14–9.
Vartanyan A.A., Ogorodnikova M.V. Molecular mechanisms of action of platinum preparations. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2004;(1):14–9. (In Russ.).
11. Hoskins W.J. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 1419 p.
12. Боят И., Оганесян Е.А., Балабанян В.Ю., Аляутдин Р.Н. Лекарственные формы паклитаксела. Российский биотерапевтический журнал 2009;8(3):37–44.
Boyat I., Oganessian E.A., Balabanian V.Yu., Alyautdin R.N. Medicinal forms of paclitaxel. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2009;8(3):37–44. (In Russ.).
13. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г. Отдаленные эффекты токсического действия цитостатических препаратов на репродуктивную систему. Сибирский научный медицинский журнал 2004;(2):32–6.
Goldberg E.D., Borovskaya T.G. Long-term effects of the toxic effect of cytostatic drugs on the reproductive system. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal 2004;(2):32–6. (In Russ.).
14. Salama M., Woodruff T.K. Anticancer treatments and female fertility: clinical concerns and role of oncologists in oncofertility practice. Expert Rev Anticancer Ther 2017;17(8):687–92. DOI: 10.1080/14737140.2017.1335199
15. Вартанян Э.В., Доброхотова Ю.Э., Десяткова Е.А., Цатурова К.А. Сохранение женской фертильности при онкологических заболеваниях. Проблемы репродукции 2020;26(4):68–76. DOI: 10.17116/repro20202604168
Vartanyan E.V., Dobrokhotova Yu.E., Devyatova E.A., Tsaturova K.A. Females' fertility preservation in malignancies. Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction 2020;26(4):68–76. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202604168
16. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th edn. Geneva: World Health Organization, 2015. 192 p.

Вклад авторов

Е.А. Ульрих, В.Г. Борщевский: формулировка темы и концепции статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого;
И.С. Захаров, А.А. Безменко: работа с литературой, написание статьи, описание клинического примера;
Д.И. Гайворонских: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого;
А.В. Причина, А.С. Сайкина: поиск и анализ источников литературы, написание статьи;
А.К. Баирова: поиск и анализ источников литературы, перевод источников литературы.

Authors' contributions

E.A. Ulrikh, V.G. Borshchevskiy: formulation of the topic and concept of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, writing the article;
I.S. Zakharov, A.A. Bezmenko: work with literature, writing the article;
D.I. Gayvoronskiy: critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
A.V. Prichina, A.S. Saykina: search and analysis of literature sources, writing the article;
A.K. Bairova: work with literature, translation of literature sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>
В.Г. Борщевский / V.G. Borshchevskiy: <https://orcid.org/0009-0008-6294-3166>
И.С. Захаров / I.S. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>
А.А. Безменко / A.A. Bezmenko: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>
А.В. Причина / A.V. Prichina: <https://orcid.org/0009-0008-3736-0962>
А.С. Сайкина / A.S. Saykina: <https://orcid.org/0009-0002-1897-8560>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 10.01.2024. Принята к публикации: 21.01.2024.

Article submitted: 10.01.2024. Accepted for publication: 21.01.2024.