

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Профилактика развития диастаза краев раны при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы

Мутации гена PIK3CA у больных раком молочной железы в Красноярском крае

Новые прогностические маркеры для больных раком тела матки

Современный взгляд на проблему опухолей яичников у детей и подростков

Риски и долгосрочные прогнозы рака шейки матки

Лейомиома у женщин мегаполиса

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

2

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.



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

2²⁴ ТОМ 20

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.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
1115478, 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, base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.И. Беликова, 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. № 2. 1–144.
Периодичность: 4 выпуска в год.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколог». 127273, Москва, Сигнальный проезд, 19. Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

МАММОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ

Артамонова Елена Владимировна, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) Научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (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)

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

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

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

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

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

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

Новиков Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), Евразийской федерации онкологии (EAF0) и Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO) (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

Хайленко Виктор Алексеевич, член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Аль-Газали Хешам, профессор кафедры клинической онкологии Университета Айн-Шамс, президент Международного общества рака молочной железы и гинекологии (Каир, Египет)

Юсуф Омар Захария, д.м.н., профессор Национального института рака Египта, экс-президент Международного общества хирургии молочной железы (Каир, Египет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан» (Казань, Россия)

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



In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

2^{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, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

Editor A.V. Lukina
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (ПН No. ФС 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 Sistemy".**

**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 Reproductivnoy
Sistemy. 2024.

Volume 20. No. 2. 1–144.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout.

PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 42166

Printed at the at the Mediacolor LLC.
19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

MAMMOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Manikhas, Alexey G., *Member of the RSOM Board, Chairman of the Saint Petersburg Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Surgical Oncologist, Head of the Onco-surgical (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 Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), the Eurasian Federation of Oncology (EAFO), and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (Saint Petersburg, Russia)*

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

FOREIGN EDITORS

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

EDITORIAL COUNCIL

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

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- И.А. Чиж, В.В. Семиглазов, В.В. Коларькова, А.В. Телишевский, И.А. Виноградов, В.В. Гукова, А.А. Захаренко, А.В. Коларьков*
Использование системы контролируемого отрицательного давления для лечения перипротезных осложнений молочной железы 14
- Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, Д.Г. Ульрих, П.В. Криворотко, И.А. Акулова, Т.С. Яганова, Т.Т. Табагуа, К.Ю. Зернов*
Влияние адьювантной лучевой терапии на косметические результаты после одномоментной реконструкции молочной железы с использованием тканевого экспандера и постоянного импланта 24
- Т.Г. Гончарова, Н.А. Омарбаева, Д.Р. Кайдарова, А.Ж. Абдрахманова, К.К. Смагулова, М.Г. Оразгалиева, О.В. Шатковская, Л.А. Малышева, А.М. Зкрина, З.Д. Душимова*
Влияние полиморфизма генов, ассоциированных с развитием рака молочной железы, на эффективность лекарственной противоопухолевой терапии 32
- А.В. Зюзюкина, Е.Ю. Якунина, В.И. Бородулина, Л.А. Васильевская, Е.В. Слепов, В.А. Комиссарова, Р.А. Зуков*
Мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы в Красноярском крае 48
- Н.А. Авксентьев, Ю.В. Макарова, А.С. Макаров*
Моделирование потенциального вклада от применения трастузумаба дерукстекана для лечения рака молочной железы в снижение смертности от злокачественных новообразований в России 55
- ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**
- А.Х. Исмаилов, И.Ф. Камалетдинов, А.М. Ахметзянов, В.С. Добров, А.Р. Габдрахманова*
Профилактика развития диастаза краев раны при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы 66
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- Н.А. Зайцев, И.В. Колядина, С.В. Хохлова, В.В. Родионов, И.В. Поддубная*
Нет ничего более неясного, чем очевидный факт: клинический случай рака молочной железы, ассоциированного с синдромом Пейтца–Йегерса. 74

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Д.А. Зиновкин, И.В. Веялкин, С.Л. Ачинович, И.И. Слепокурова, Ю.А. Лызикова, А. Фарук*
Опухолевое почкование, MELF-паттерн и опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как возможные патоморфологические параметры течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки 83
- Л.А. Ключкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко, М.М. Давыдов*
Возможности прогнозирования индивидуального риска развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с помощью математического моделирования 90
- О.Ю. Севостьянова, М.В. Коваль, Т.В. Чумарная, С.Р. Беломестнов, Н.Е. Севостьянова, Т.А. Обоскалова, О.Д. Стриганова*
Анализ заболеваемости лейомиомой матки в г. Екатеринбурге. 99
- А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.С. Собивчак*
Микросателлитная нестабильность — надежный маркер сосуществующего эндометриального рака при атипической гиперплазии эндометрия 105

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- О.С. Диль, А.Л. Чернышова, Л.Н. Балацкая, Ю.М. Трущук, А.А. Черняков*
Современное состояние проблемы оценки качества жизни у больных раком шейки матки после органосохраняющего лечения. 113
- Е.В. Сибирская, Ю.Э. Шайхразиева*
Герминогенные опухоли яичников в детском и подростковом возрасте (обзор литературы) 120
- Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, Л.Г. Пивазян, Д.С. Аветисян, Е.А. Зарова, В.А. Тарлакан, Е.И. Крылова*
Новообразования яичников в детской гинекологии (обзор литературы) 125

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.Л. Чернышова, О.С. Диль, А.А. Черняков, Ю.М. Трущук, В.А. Антипов, Я.И. Архипова, А.Е. Чернышова*
Фоновые и предраковые заболевания эндометрия на фоне беременности 134

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 144

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- I.A. Chizh, V.V. Semiglazov, V.V. Kolarkova, A.V. Telishevskiy, I.A. Vinogradov, V.V. Gukova, A.A. Zakharenko, A.V. Kolarkov*
Use of a controlled negative pressure system for the treatment of periprosthetic breast complications 14
- Zh.V. Bryantseva, S.N. Novikov, D.G. Ulrikh, P.V. Krivorotko, I.A. Akulova, T.S. Yaganova, T.T. Tabagua, K.Yu. Zernov*
The impact of adjuvant radiotherapy for cosmetic results after immediate breast reconstruction based on the tissue expander and permanent implant 25
- T.G. Goncharova, N.A. Omarbaeva, D.R. Kaydarova, A.Zh. Abdrakhmanova, K.K. Smagulova, M.G. Orazgaliyeva, O.V. Shatkovskaya, L.A. Malysheva, A.M. Zkrina, Z.D. Dushimova*
The influence of polymorphism of genes associated with breast cancer on the effectiveness of drug antitumor therapy 32
- A.V. Zyuzuyukina, E.Yu. Yakunina, L.A. Vasilovskaya, V.I. Borodulina, E.V. Slepov, V.A. Komissarova, R.A. Zukov*
Mutations of the *PIK3CA* gene in patients with breast cancer in the Krasnoyarsk region. 48
- N.A. Avxentyev, Yu.V. Makarova, A.S. Makarov*
Modeling the impact of using trastuzumab deruxtecan in patients with breast cancer on reducing cancer mortality in Russia 55

REVIEWS

- A.Kh. Ismagilov, I.F. Kamaletdinov, A.M. Akhmetzyanov, V.S. Dobrov, A.R. Gabdrakhmanova*
Prevention of the development of diastasis of the wound edges during two-stage breast reconstruction 66

CLINICAL CASE

- N.A. Zaytsev, I.V. Kolyadina, S.V. Khokhlova, V.V. Rodionov, I.V. Poddubnaya*
There is nothing more obscure than the obvious fact: a case report of breast cancer associated with Peitz—Jeghers syndrome. 74

CONTENTS

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- D.A. Zinovkin, I.V. Veyalkin, S.L. Achinovich, I.I. Slepokurova, Yu.A. Lyzikova, A. Farooq*
Tumour budding, MELF-pattern and tumour-infiltrating lymphocytes as possible pathomorphological parameters of the course of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus 83
- L.A. Klyukina, E.A. Sosnova, A.A. Ishchenko, M.M. Davydov*
The possibilities of predicting the individual risk of cervical cancer in women of reproductive age using mathematical modeling. 90
- O.Yu. Sevostyanova, M.V. Koval, T.V. Chumarnaya, S.R. Belomestnov, N.E. Sevostyanova, T.A. Oboskalova, O.D. Striganova*
Analysis of the incidence of uterine fibroid in Yekaterinburg. 99
- A.E. Protasova, G.A. Raskin, M.S. Sobivchak*
Microsatellite instability as a reliable marker of coexisting endometrial cancer in atypical endometrial hyperplasia 105

REVIEWS

- O.S. Dil, A.L. Chernyshova, L.N. Balatskaya, Yu.M. Truschuk, A.A. Chernyakov*
Current state of the problem of assessing the quality of life in patients with cervical cancer after organ-preserving treatment. 113
- E.V. Sibirskaya, Yu.E. Shaykhrazieva*
Ovarian germ cell tumors in children and adolescents (literature review). 120
- L.V. Adamyan, E.V. Sibirskaya, L.G. Pivazyan, D.S. Avetisyan, E.A. Zarova V.A. Tarlakyany, E.I. Krylova*
Ovarian neoplasms in pediatric gynecology (literature review). 125

CLINICAL CASE

- A.L. Chernyshova, O.S. Dil, A.A. Chernyakov, Yu.M. Truschuk, V.A. Antipov, Ya.I. Arkhipova, A.E. Chernyshova*
Background and precancerous diseases of the endometrium during pregnancy 134

INFORMATION FOR AUTHORS 144

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-14-23>



Использование системы контролируемого отрицательного давления для лечения перипротезных осложнений молочной железы

И.А. Чиж¹, В.В. Семиглазов¹, В.В. Коларькова¹, А.В. Телишевский¹, И.А. Виноградов¹,
В.В. Гукова², А.А. Захаренко¹, А.В. Коларков³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

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

³СПб ГБУК «Государственный музей истории Санкт-Петербурга»; Россия, 197046 Санкт-Петербург, Петропавловская крепость, 3

Контакты: Вера Витальевна Коларькова vkolar_kova@mail.ru

Введение. Одним из самых распространенных методов реконструкции молочной железы по поводу злокачественных опухолей после мастэктомии является восстановление с помощью эндопротеза. Однако данная методика сопряжена с риском развития перипротезных осложнений. Классический вариант решения данной проблемы – удаление эндопротеза, достижение полной ремиссии инфекционного процесса и повторный цикл реконструктивных мероприятий. В настоящей работе мы представляем новый подход в лечении перипротезных осложнений.

Цель исследования – оценить эффективность системы контролируемого отрицательного давления (СКОД) в лечении перипротезных осложнений молочной железы.

Материалы и методы. В период с 2019 по 2023 г. в исследование были включены 23 пациентки, которые получили комбинированное/комплексное лечение рака молочной железы, включавшее реконструктивно-пластические операции с установкой эндопротезов, а также 1 пациентка, подвергшаяся эстетической операции. У всех пациенток после проведения реконструктивного этапа возникли различные осложнения: протрузия кожи над эндопротезом, ишемия лоскута и/или локальное воспаление. Для купирования осложнений было проведено лечение с помощью промывной системы и СКОД.

Результаты. Длительность терапии при установке промывной системы с последующей ее заменой на СКОД в среднем составила 15 дней. В 7 случаях из 24 не удалось сохранить или установить эндопротезы повторно в связи с истончением кожно-мышечного лоскута, резистентностью микрофлоры к проводимому лечению или рецидивом инфекционного процесса. В 17 случаях не зарегистрировано каких-либо осложнений после повторной установки эндопротезов в течение 2 лет. В результате работы в большинстве случаев в рамках 1 госпитализации удалось сохранить кожный чехол, добиться полного регресса осложнений и выполнить повторное реконструктивное вмешательство.

Выводы. В большинстве случаев использование СКОД позволяет сохранить ложе для полноценной установки нового эндопротеза. Для этого необходимо соблюдение ряда условий, таких как отсутствие роста микрофлоры, наличие грануляций после проведенного лечения, полноценная толщина и целостность кожно-мышечного лоскута. Системное лечение и лучевая терапия в анамнезе не являются противопоказаниями к сохранению эндопротезов.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, протрузия кожи над эндопротезом молочной железы, осложнения при реконструкции молочной железы, система контролируемого отрицательного давления, лечение методом отрицательного давления

Для цитирования: Чиж И.А., Семиглазов В.В., Коларькова В.В. и др. Использование системы контролируемого отрицательного давления для лечения перипротезных осложнений молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):14–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-14-23>

Use of a controlled negative pressure system for the treatment of periprosthetic breast complications

I.A. Chizh¹, V.V. Semiglazov¹, V.V. Kolarkova¹, A.V. Telishevskiy¹, I.A. Vinogradov¹, V.V. Gukova², A.A. Zakharenko¹, A.V. Kolarkov³

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

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

³State Museum of the History of St. Petersburg; 3 Petropavlovskaya Krepost, Saint Petersburg 197046, Russia

Contacts: Vera Vitalyevna Kolarkova vkolar_kova@mail.ru

Background. One of the most common methods of breast reconstruction after mastectomy for malignant tumors is reconstruction using an endoprosthesis. However, this technique is associated with the risk of developing periprosthetic complications. The classic solution to this problem is to remove the endoprosthesis, achieve complete remission of the infectious process and repeat the cycle of reconstructive measures. In this work we present a new approach to the treatment of periprosthetic complications.

Aim. To evaluate the effectiveness of the controlled negative pressure system (CNP) in the treatment of periprosthetic breast complications.

Materials and methods. From 2019 to 2023, the study included 23 patients who underwent combined/complex treatment for breast cancer, including reconstructive plastic surgery with the installation of endoprostheses, and 1 patient who underwent aesthetic surgery was included. All patients experienced various complications after the reconstructive stage: protrusion of the endoprosthesis, ischemia of the flap and/or local inflammation. To relieve the complications that arose, treatment was carried out using a flushing system and a CNP.

Results. The duration of therapy with the sequential installation of a flushing system followed by replacement with a CNP averaged 15 days. In 7 cases out of 24, it was not possible to preserve or reinstall endoprostheses due to thinning of the musculocutaneous flap, resistance of the microflora to the treatment, or relapse of the infectious process. In 17 cases, no complications were recorded after re-installation of endoprostheses for 2 years. As a result of the work, in most cases, within one hospitalization, it was possible to preserve the skin sheath, achieve complete regression of complications and perform repeated reconstructive intervention

Conclusion. In most cases, the use of a CNP allows you to save the bed for the full installation of a new endoprosthesis. To do this, a number of conditions must be met: absence of microflora growth; presence of granulation after treatment; full thickness and integrity of the musculocutaneous flap. Systemic treatment and a history of radiation therapy are not a contraindication to retaining endoprostheses.

Keywords: periprosthetic infection, implant protrusion, complications during breast reconstruction, controlled negative pressure system, negative pressure treatment

For citation: Chizh I.A., Semiglazov V.V., Kolarkova V.V. et al. Use of a controlled negative pressure system for the treatment of periprosthetic breast complications. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):14–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-14-23>

Введение

Реконструкция с помощью имплантатов остается самым популярным методом восстановления молочной железы после мастэктомии [1]. Данный вид реконструкции считается простым, безопасным, экономически эффективным и сопровождается относительно невысокой частотой осложнений. Другими преимуществами восстановления объема молочной железы с использованием имплантатов по сравнению с аутологичной реконструкцией являются меньшая длительность операции, быстрое общее восстановление и непродолжительное пребывание пациентки в медицинском учреждении [2].

При использовании имплантатов встречается ряд осложнений, среди которых ведущие позиции занимают инфекции в области хирургического вмешательства, некроз кожного лоскута/соска, гематома и серома [3]. Все перечисленное, а также любые состояния, сопровождающиеся нарушением трофики тканей, в конечном итоге могут приводить к потере имплантата. Такой исход регистрируется в 1,8–16,9 % всех реконструкций молочной железы с использованием имплантатов [4–7].

Потеря имплантата нередко приводит к череде хирургических вмешательств, снижению качества жизни больных и значительному увеличению расходов на лечение и последующую длительную реабилитацию [8].

Среди факторов, которые повышают вероятность развития осложнений и, следовательно, могут привести к потере имплантата, в первую очередь необходимо отметить пожилой возраст, ожирение, размер чашки бюстгалтера больше чем С, активное курение, немедленную одноэтапную реконструкцию и операции с сохранением сосков [8]. Как причиной, так и конечным итогом большинства осложнений, в том числе нарушения трофики в области кармана имплантата, является инфекционный процесс, который препятствует его сохранению.

В настоящее время одним из современных методов лечения инфицированных ран является терапия методом отрицательного давления, или вакуум-терапия (vacuum-assisted closure, VAC). Суть описываемой методики заключается в создании в ране локального отрицательного давления. Для этого используется аппарат, снабженный насосом с электроприводом, который

способен в течение длительного времени поддерживать заданное давление.

Основными критериями эффективности применения системы контролируемого отрицательного давления (СКОД) являются сокращение объема раны, рост грануляций, появление краевой эпителизации, ускоренное снижение бактериальной обсемененности раны.

Данная методика чаще используется в абдоминальной онкологии, однако ее эффект изучается и при других локализациях воспалительного процесса, в том числе и в области молочных желез. В исследованиях A.J. De Franzo и соавт., M. Morykwas и соавт. (1999) было доказано, что деконтаминация раны ниже критического уровня при использовании VAC достигается к 4–5-м суткам (против 11 сут при других методах местного лечения ран). В работе F. Meybodi и соавт. была описана новая техника «спасения» имплантата при лечении тяжелых перипротезных инфекций с использованием VAC. В исследование были включены пациентки после радикального лечения рака молочной железы (РМЖ) и профилактических операций, причем только 2 пациентки подвергались лучевой терапии. Несмотря на проведение антибактериальной терапии, у всех больных отмечалась персистенция тяжелой перипротезной инфекции. Для лечения воспалительного процесса авторы совмещали использование СКОД с промывной системой и антибактериальной терапией. В результате удалось сохранить имплантаты в 83 % случаев.

В нашей работе проанализирована эффективность СКОД у больных с угрозой потери имплантатов с учетом различных факторов риска развития осложнений, связанных с реконструктивными операциями, в том числе лучевой терапией и системным лечением РМЖ.

Цель исследования — оценить эффективность СКОД в лечении перипротезных осложнений молочной железы.

Материалы и методы

В период с мая 2019 г. по февраль 2023 г. в исследование были включены 23 пациентки, которые в разных медицинских учреждениях получили комбинированное/комплексное лечение по поводу РМЖ, и 1 пациентка, подвергшаяся эстетической операции. На этапе хирургического лечения были установлены имплантаты или экспандеры. Все больные поступили в Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России с перипротезными осложнениями, сопровождавшимися воспалительным процессом. Во всех случаях до момента госпитализации (в амбулаторных условиях) предпринималась безуспешная попытка консервативного лечения осложнений, возникших в разные сроки после реконструктивных

операций. В исследование не включали пациенток с обширным некрозом кожно-мышечного кармана. Средний возраст пациенток составил 49 лет. Почти все больные получали системное лечение в адъювантном или неoadъювантном режиме, а также лучевую терапию (42 %). Средний период наблюдения составил 2,3 года (от 9 мес до 3 лет 6 мес). Основные характеристики пациенток, включая стадию заболевания, вариант реконструкции и объем комплексного лечения, отражены в табл. 1.

Для купирования инфекционных осложнений всем пациенткам было проведено лечение с помощью СКОД ATMOS S 042 NPWT VivanoTec (Paul Hartmann, Германия) в условиях Университетского маммологического центра.

Вакуум-аспирационная система состоит из 4 компонентов: 1) наполнитель (губка), помещаемый в рану; 2) непроницаемая повязка, изолирующая рану от окружающей среды и позволяющая вакуумной системе создавать субатмосферное давление на раневой поверхности; 3) соединительная трубка с концевым перфорированным дренажем; 4) аппарат, создающий отрицательное давление (рис. 1). Наполнителем может быть пенополиуретановая или пенополивиниловая губка, которая способствует равномерному распределению давления по всей поверхности губки и лучшему дренажу жидкости [9, 10].

Предусмотрено 2 основных режима работы системы: постоянный и переменный. Установка режима

Таблица 1. Характеристики пациенток
Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	49
Менопаузальный статус, n: Menopausal status, n:	
пременопауза premenopause	12
постменопауза postmenopause	12
Стадия заболевания, n: Disease stage, n:	
0	2
I	4
IIa	12
IIb	4
IIIb	2
Вариант реконструкции, n: Type of reconstruction, n:	
одномоментная* simultaneous*	19
II этап реконструкции** stage II of reconstruction**	5

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Установлен, <i>n</i> : Reconstruction with, <i>n</i> :	
экспандер expander	6
имплантат implant	18
Расположение имплантата, <i>n</i> : Implant placement, <i>n</i> :	
субпекторальное subpectoral	14
препекторальное prepectoral	10
Лимфаденэктомия, <i>n</i> Lymphadenectomy, <i>n</i>	21
Биопсия сигнальных лимфатических узлов, <i>n</i> Sentinel lymph node biopsy, <i>n</i>	3
Лучевая терапия, <i>n</i> : Radiotherapy, <i>n</i> :	
<1 года назад <1 year ago	6
>1 года назад >1 year ago	4
не проводилась not performed	14
Химиотерапия, <i>n</i> : Chemotherapy, <i>n</i> :	
адъювантная adjuvant	7
неоадъювантная neoadjuvant	8
не проводилась not performed	9
Сопутствующие заболевания, <i>n</i> : Concomitant diseases, <i>n</i> :	
сахарный диабет diabetes mellitus	1
гепатит В, С hepatitis B, C	1
вирус иммунодефицита человека 1-го типа human immunodeficiency virus type 1	1
Вредные привычки (курение), <i>n</i> Bad habits (smoking), <i>n</i>	4

*Подкожная радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией экспандером, имплантатом; радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией экспандером. **II этап реконструкции — замена экспандера на имплантат.

*Subcutaneous radical mastectomy with simultaneous reconstruction with an expander or implant; radical mastectomy with simultaneous reconstruction with an expander. **Stage II of reconstruction: expander replacement with an implant.

зависит от фазы раневого процесса. В I фазе раневого процесса наиболее эффективен постоянный режим работы аппарата. Переменный же режим рекомендован во II фазу раневого процесса для улучшения микроциркуляции и стимуляции роста грануляционной ткани [9].

Механизм действия вакуумной системы следующий [11]:

- активное удаление избыточного раневого отделяемого в числе биологически активных веществ, замедляющих заживление раны;
- сохранение и поддержание влажной среды, усиливающей ангиогенез и фибринолиз, способствующей нормальному функционированию факторов роста и стимулирующей краевую эпителизацию;
- ускорение бактериальной деконтаминации тканей раны;
- усиление местного кровообращения в ране и снижение локального интерстициального отека тканей;
- деформация дна раны, что вызывает микродеформацию клеток, а далее их миграцию и пролиферацию;
- уменьшение площади раны;
- раневая гипоксия, что стимулирует ангиогенез и увеличение грануляционной ткани;
- профилактика внутрибольничных инфекций;
- усиление эффекта медикаментозного лечения.

Лечение проводилось в соответствии с единым алгоритмом:

1. После удаления инфицированного эндопротеза из полости кармана выполняли забор образцов отделяемого на посев, далее проводили тщательную санацию



Рис. 1. Аппарат для лечения методом отрицательного давления и расходные материалы

Fig. 1. Negative pressure treatment device and consumables

кармана, затем в полость кармана устанавливали временный эндопротез (сайзер) меньшего объема, чем сформированный кожный чехол, и устанавливали дренажи: по верхней полусфере — для подачи промывающих растворов, в нижней полусфере — для удаления промывных вод. Рану герметично ушивали (рис. 2). Для промывания полости использовали стандартный набор растворов (табл. 2).

- С 1-го дня после эксплантации инфицированного эндопротеза назначали эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия. После получения результатов бактериологического исследования (по согласованию с клиническим фармакологом) антибактериальная терапия продолжалась с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов. Предпочтительным был внутривенный режим антибактериальной терапии, с последующим переходом на пероральный.
- Следующим этапом после получения первых результатов бактериологического исследования проводили замену промывной системы на вакуумно-аспирационную (рис. 3). При этом временный эндопротез и дренажи удаляли, карман повторно промывали раствором перекиси водорода, физиологическим раствором, повидон-йодом. В карман туго устанавливали полиуретановую губку, меняли ее 1 раз в 3 дня (рис. 4). Перед каждой сменой губки проводили забор материала на бактериологическое исследование.
- Новый эндопротез молочной железы устанавливали при получении хотя бы 1 отрицательного результата посева, а также при наличии розовой грануляционной ткани внутри полости кармана (рис. 5, 6).

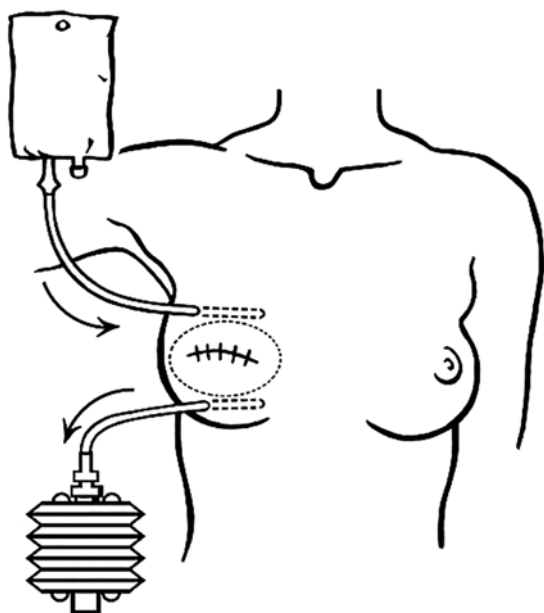


Рис. 2. Промывная система с использованием сайзера
Fig. 2. Flushing system with a sizer

Таблица 2. Микробиологические характеристики раневого отделяемого. Системное и локальное лечение

Table 2. Microbiological characteristics of the wound discharge. Systemic and local treatment

Показатель Parameter	Значение Value
Грамположительные бактерии, n: Gram-positive bacteria, n:	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
Длительность терапии с использованием системы контролируемого отрицательного давления, сут Duration of treatment with controlled negative pressure system, days	6
Грамотрицательные бактерии, n: Gram-negative bacteria, n:	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> v. non mucosa	3
<i>Enterobacter</i> spp.	2
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Citrobacter</i> spp.	1
Длительность терапии с использованием системы контролируемого отрицательного давления, сут Duration of treatment with controlled negative pressure system, days	8
Бактериальный рост не обнаружен, n No bacterial growth, n	3
Сочетание 2 и более видов бактерий, n Two or more bacterial species detected, n	3
Растворы, используемые на этапе промывания, n: Solutions used for washing, n:	
NaCl 0,9 % 500 мл + гентамицин 80 мг NaCl 0,9 % 500 mL + gentamicin 80 mg	3
NaHCO ₃ 5 % 200 мл и раствор бетадина с экспозицией 30 мин NaHCO ₃ 5 % 200 mL and betadine solution with 30-minute exposure	3
Антибактериальная терапия, n (%): Antibacterial therapy, n (%):	
ванкомицин vancomycin	1 (4,8)
цефтриаксон ceftriaxone	6 (28,5)
ампициллин ampicillin	1 (4,8)
клиндамицин clindamycin	4 (19,0)
цефокситин cefoxitin	2 (9,5)
ципрофлоксацин ciprofloxacin	3 (14,3)
гентамицин gentamicin	2 (9,5)
меропенем meropenem	2 (9,5)
не проводилась not performed	3 (12,5)

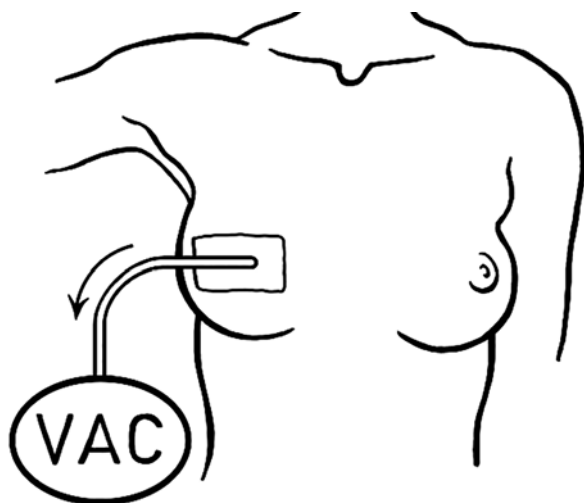


Рис. 3. Установка вакуумно-аспирационной системы (VAC)

Fig. 3. Installation of the vacuum aspiration system (VAC)

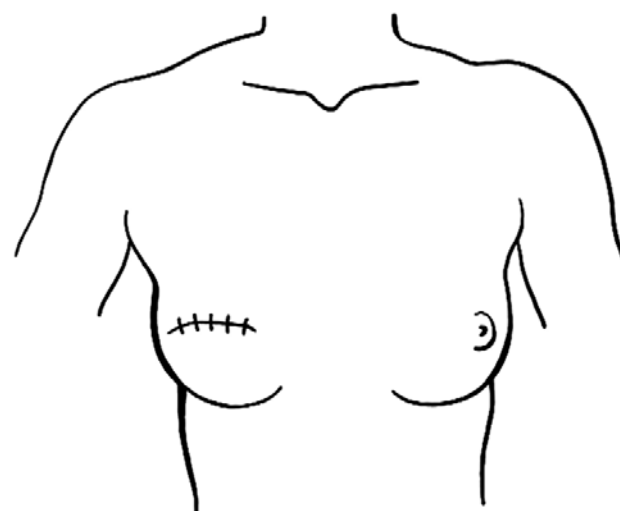


Рис. 6. Установленный имплантат

Fig. 6. Placed implant

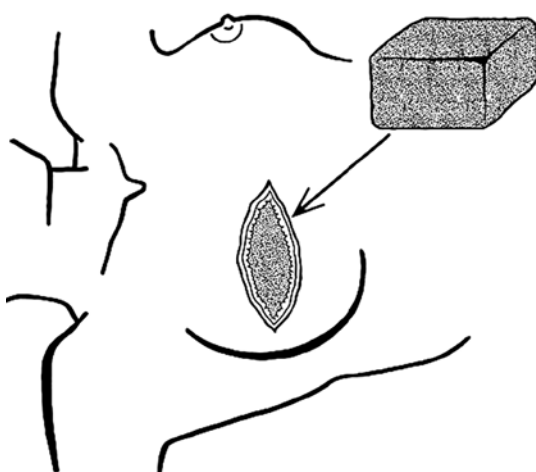


Рис. 4. Смена пенополиуретановой/пенополивиниловой губки

Fig. 4. Changing the polyurethane foam/vinyl foam sponge



Рис. 5. Появление грануляционной ткани в полости кармана

Fig. 5. Emergence of granulation tissue in the pocket cavity

Результаты

За время проведения исследования (42 мес) в Университетском маммологическом центре выполнено 500 реконструктивных хирургических вмешательств по поводу РМЖ и 117 эстетических операций с использованием эндопротезов, при этом частота перипротезных осложнений составила 4,4 и 0 % соответственно. Двое больных с осложнениями направлены из других медицинских учреждений.

Почти всем больным, за исключением пациентки с аугментацией молочных желез, была выполнена мастэктомия с одномоментной реконструкцией. Сроки возникновения осложнений после II этапа реконструкции не зависели от способа установки имплантата (субпекторально, препекторально), назначения лучевой терапии и/или системного лечения и составили в среднем 70 сут. При одномоментной реконструкции осложнения возникали позже и в среднем регистрировались через 3,5 мес (103 сут) после хирургического лечения. В 13 (54 %) случаях выявлена протрузия имплантата, в 10 (42 %) – инфицированная серома, в 1 (4 %) – ишемия кожного лоскута (табл. 3). Как указано выше, после регистрации перипротезных осложнений предпринимались попытки консервативного лечения в амбулаторных условиях: пункция сером, введение глюкокортикостероидов (дипроспан, кеналог), обработка кожных дефектов растворами антисептиков (пронтосан, бетадин), антибактериальная терапия.

При отсутствии эффекта традиционной консервативной терапии больных переводили на лечение с использованием СКОД, чему предшествовала установка промывной системы. У пациенток на фоне лекарственной терапии (таргетной, химиотерапии), а также после II этапа реконструкции консервативные мероприятия не имели выраженной положительной динамики

и требовалась установка вакуумно-аспирационной системы в более ранние сроки, чем после одноэтапных операций (в среднем через 1 мес против 2,5 мес).

Таблица 3. Характеристика осложнений после реконструктивных операций с применением эндопротезов

Table 3. Characteristics of complications after reconstructive surgery with implants

Показатель Parameter	Значение Value
Осложнение, n (%): Complication, n (%):	
протрузия эндопротеза implant protrusion	13 (54,0)
серома seroma	10 (42,0)
ишемия кожно-мышечного лоскута musculoskeletal flap ischemia	1 (4,0)
Срок развития осложнений, сут: Time to complication development, days:	
после одномоментной реконструкции after simultaneous reconstruction	103
после II этапа реконструкции after II stage of reconstruction	70
Длительность консервативного лечения осложнений, сут: Duration of conservative treatment of complications, days:	
после одномоментной реконструкции after simultaneous reconstruction	81
после II этапа реконструкции after II stage of reconstruction	39

По данным бактериологических исследований, основными возбудителями перипротезного инфекционного процесса являлись грамположительные бактерии, причем в 3 случаях зарегистрировано сочетание 2 возбудителей, а у 3 пациенток, несмотря на клинические признаки инфекционного процесса, рост микроорганизмов не обнаружен (см. табл. 2).

Продолжительность терапии при установке промывной системы с последующей ее заменой на вакуумно-аспирационную систему составила в среднем 15 (7–25) сут. Эти сроки примерно соответствовали времени появления грануляций и элиминации микрофлоры. Положительная динамика со стороны хирургической раны позволяла переходить к завершающему этапу лечения, включающему повторную установку эндопротеза.

Успешным результатом лечения считалось сохранение кожного конверта и установка эндопротеза. При потере кожного чехла результат трактовался как неудачный.

В конечном итоге удалось установить имплантаты 17 из 24 пациенток. У 7 больных не удалось установить или сохранить эндопротезы. В 2 наблюдениях лечение закончилось удалением СКОД без последующего эн-

допротезирования в связи с резистентностью микрофлоры к проводимому лечению в одном случае и истончением кожно-мышечного лоскута на фоне нарушения его питания — в другом. В 5 случаях после окончания местного лечения удалось установить имплантаты, однако рецидив инфекционного процесса привел к их удалению. При этом в 2 наблюдениях имплантаты были установлены до получения окончательных результатов повторного бактериологического исследования на фоне активных грануляций и отсутствия клинических признаков инфекционного процесса. Впоследствии у данных больных были получены результаты микробиологического исследования, которые указывали на персистенцию микрофлоры. Во всех 5 случаях имплантаты утеряны в среднем в течение 3,5 мес (от 5 сут до 7 мес). В анамнезе лучевая терапия была у 3 из 7 пациенток.

Вид эндопротеза не влиял на частоту осложнений, длительность и качество консервативного лечения до и после установки вакуумной системы. Однако выявлены особенности регенеративного процесса в зависимости от типа покрытия имплантата. В частности, замечено, что при оставлении в тканях фрагментов полиуретановой капсулы удаленного имплантата не происходит последующего прорастания грануляционной ткани через ячейки полиуретановой оболочки. Скорее всего, капсула препятствует распространению отрицательного давления через оболочку имплантата. Удаление капсулы способствовало улучшению процесса регенерации и росту грануляций.

Средний период наблюдения за пациентками с положительным результатом лечения составил 2,3 года. Для своевременного выявления осложнений в течение 1-го месяца после выписки за больными велось активное наблюдение. Осложнений ни у одной из пациенток не зарегистрировано.

Обсуждение

Результат нашего исследования демонстрирует 71 % успешных случаев сохранения эндопротезов при наличии перипротезной инфекции после реконструктивно-пластических операций на молочной железе. Основная доля осложнений после установки имплантатов приходится на больных, подвергшихся комбинированному лечению по поводу РМЖ. Такие операции сопровождаются существенной потерей тканей молочной железы и нарушением кровоснабжения в области кожно-фасциальных лоскутов. Кроме того, проводимое в большинстве случаев системное лечение и лучевая терапия могут нарушать регенеративные процессы в области послеоперационной раны. Все это в определенной степени повышает риск развития перипротезных осложнений. Значительно реже регистрируются осложнения после эстетических операций. В нашем исследовании только у 1 пациентки (после

аугментационной маммопластики) отмечен инфекционный процесс в области имплантата. В остальных случаях осложнения выявлены у больных после обширных операций в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией.

Наиболее частым осложнением в послеоперационном периоде явилась протрузия кожи над имплантатом. Возникновение подобного осложнения связано с рядом причин, среди которых ведущее значение имеют курение, инфекции на фоне снижения иммунитета (общего — при химиотерапии и локального — после лучевой терапии, на фоне склероза облученных сосудов), дефицит подкожной жировой клетчатки в зоне операции, грубая работа с тканями при операции или неверно выбранный способ редукции избыточного кожного чехла при реконструкции птозированной молочной железы (как правило, при дефиците опыта у хирурга). Протрузии в раннем послеоперационном периоде иногда первично связаны не с инфекцией, а с ишемией травмированных покровных тканей (соска и ареолы, кожи с избыточно удаленной подкожной клетчаткой). В таких случаях основной этап лечения заключается в иссечении некротизированных тканей и наложении первичных швов ($n = 2$), что позволяет избежать инфицирования имплантата и развития более серьезных осложнений, связанных с присоединившейся инфекцией. При отсутствии активных действий происходит постепенное отторжение ишемизированных и некротизированных тканей, что может привести к обнажению имплантата через длительный срок после операции. При этом у некоторых пациенток обнажение имплантата на фоне сильного иммунитета не всегда приводит к его инфицированию. Мы встречали пациенток с длительной протрузией имплантата в месте ишемии кожи без признаков воспаления, у которых удалось ликвидировать осложнение только за счет укрытия места протрузии перемещенным лоскутом, без применения описываемых нами в данной статье методик по санации полости имплантата с помощью отрицательного давления ($n = 2$). Предполагаем, что на фоне локальной ишемии вследствие грубой травмы при операции такие факторы, как курение, снижение иммунитета на фоне химиотерапевтического лечения или лучевой терапии, носят усугубляющий характер.

До сих пор стандартом лечебной тактики при развитии тяжелой перипротезной инфекции служили удаление эндопротеза, промывание кармана и последующее наблюдение в течение нескольких месяцев, что, в свою очередь, приводило к потере сформированного кожно-мышечного чехла. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что даже при тяжелой перипротезной инфекции можно спасти эндопротез.

Всего процедуре подверглись 24 пациентки, 23 из которых ранее было проведено лечение по поводу

РМЖ. Определены критерии для повторной установки эндопротеза: наличие отрицательного результата микробиологического исследования, а также интраоперационная визуализация здоровой грануляционной ткани. В данном исследовании не проводилась оценка эстетического результата. Все этапы, связанные с установкой/заменой промывной системы, губки для вакуумно-аспирационной терапии, проводились под общим наркозом, что позволяло выполнить тщательную санацию кармана и полноценное взятие материала для бактериологического исследования. Необходимо отметить, что для создания вакуума кожно-мышечный чехол должен быть целым, поэтому данный вариант лечения не использовали в ситуациях, связанных с обширным некрозом кожного лоскута. Однако ограниченный некроз, позволяющий после некрэктомии свести края раны над имплантатом без ущерба питанию кожно-мышечного лоскута, не являлся противопоказанием для установки СКОД. Кроме того, выявлено негативное влияние полипропиленовой капсулы на процессы регенерации. В связи с этим при эксплантации эндопротеза с полиуретановым покрытием целесообразно удаление переднего и заднего листков капсулы с фрагментами полиуретана для обеспечения роста грануляционной ткани.

В 17 случаях после повторной установки эндопротезов не зарегистрировано каких-либо серьезных осложнений. Необходимо отметить, что 16 больных ранее подвергались мастэктомии, а также системному лечению и/или лучевой терапии по поводу РМЖ. Таким образом, преобладали пациентки с неблагоприятным для полноценной регенерации тканей фоном. В ряде исследований оценены результаты VAC после эстетических и профилактических операций у женщин без серьезной сопутствующей патологии, существенной потери мягких тканей и нарушения трофики кожно-мышечного лоскута. В нашем центре за период данного исследования выполнено 117 подобных операций и не зарегистрировано ни одного серьезного осложнения, поэтому в анализ включена лишь 1 пациентка с успешной повторной установкой имплантата, подвергшаяся ранее аугментационной пластике в другом учреждении.

В 7 случаях не удалось установить или сохранить имплантаты. Мы проанализировали факторы, которые могли негативно повлиять на лечение больных с перипротезными осложнениями. Неблагоприятным фоном явился ряд сопутствующих заболеваний, таких как идиопатическая тромбоцитопения, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (4а стадия), и гепатит С. Трем больным проводилась лучевая терапия. В 2 случаях установлены имплантаты до получения положительных результатов бактериологического исследования. Такое решение явилось ошибочным и говорит о необходимости получения отрицательных

результатов микробиологического исследования даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса. В 1 наблюдении, несмотря на отсутствие микрофлоры после удаления системы, чрезмерное истончение кожно-мышечного лоскута не позволило установить имплантат. Последнее наблюдение указывает на необходимость изначально отказа от проведения VAC в подобной ситуации и перехода на традиционное противовоспалительное лечение с последующей повторной отсроченной реконструкцией.

Выводы

В большинстве случаев использование СКОД позволяет сохранить ложе для полноценной установки нового эндопротеза. Для этого необходимо соблюдение ряда условий, таких как отсутствие роста микрофлоры, наличие грануляции после проведенного лечения, пол-

ноценная толщина и целостность кожно-мышечного лоскута. Кроме того, желательное отсутствие иммунодепрессивных процессов.

Системное лечение и лучевая терапия в анамнезе не должны быть противопоказанием к сохранению эндопротезов, так как, несмотря на их негативное воздействие на процессы регенерации, в большинстве случаев VAC позволяет устранить перипротезный воспалительный процесс.

Исследование имеет ряд ограничений: сравнительно небольшой и гетерогенный материал, первый опыт работы с СКОД при осложнениях со стороны молочной железы.

Следует продолжить набор пациенток с целью совершенствования методики VAC, а также поиска и анализа факторов, достоверно влияющих на эффективность лечения перипротезных осложнений, сопровождающихся инфекционным процессом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bertozzi N., Pesce M., Santi P. et al. Tissue expansion for breast reconstruction: methods and techniques. *Ann Med Surg (Lond)* 2017;21:34–44. DOI: 10.1016/j.amsu.2017.07.048
2. Sinha I., Pusic A.L., Wilkins E.G. et al. Late surgical-site infection in immediate implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:20–8. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002839
3. Poppler L.H., Mundschenk M.B., Linkugel A. et al. Tissue expander complications do not preclude a second successful implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2019;143:24–34.
4. Darragh L., Robb A., Hardie C.M. et al. Reducing implant loss rates in immediate breast reconstructions. *Breast* 2017;31:208–13.
5. Knight H.J., Musgrove J.J., Youssef M.M.G. et al. Significantly reducing implant loss rates in immediate implant-based breast reconstruction: A protocol and completed audit of quality assurance. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020;73:1043–9. DOI: 10.1016/j.bjps.2019.12.005
6. Ozturk C.N., Ozturk C., Soucise A. et al. Expander/implant removal after breast reconstruction: Analysis of risk factors and timeline. *Aesthetic Plast Surg* 2018;42:64–72. DOI: 10.1007/s00266-017-1031-8
7. Sue G.R., Sun B.J., Lee G.K. Complications after two-stage expander implant breast reconstruction requiring reoperation: A critical analysis of outcomes. *Ann Plast Surg* 2018;80(5S Suppl 5): S292–4. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001382
8. Fischer J.P., Wes A.M., Tuggle C.T. et al. Risk analysis of early implant loss after immediate breast reconstruction: A review of 14,585 patients. *J Am Coll Surg* 2013;217:983–90. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.389
9. Huang C., Leavitt T., Bayer L.R., Orgill D.P. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg* 2014;51(7):301–31. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
10. Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Сысоев О.Ю. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении пациентов с раневой инфекцией. *Вестник СурГУ. Медицина* 2021;2(48):8. Stoyko Yu.M., Levchuk A.L., Sysoev O.Yu. Application of the local negative pressure method in the complex treatment of patients with wound infection. *Vestnik SurGU. Meditsina = Bulletin of Surgut State University. Medicine* 2021;2(48):8. (In Russ.).
11. Wiegand C., White R. Microdeformation in wound healing. *Wound Repair Regen* 2013;21(6):793–9. DOI: 10.1111/wrr.12111

Вклад авторов

В.В. Коларькова: сбор и анализ полученных данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
И.А. Чиж: анализ полученных данных;
В.В. Семиглазов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
И.А. Виноградов, А.В. Телишевский, В.В. Гукова, А.А. Захаренко: получение данных для анализа;
А.В. Коларьков: подготовка иллюстраций.

Authors' contributions

V.V. Kolarkova: collection and analysis of the data obtained, writing the article, review of publications on the topic of the article;
I.A. Chizh: analysis of the obtained data;
V.V. Semiglazov: development of the study design, analysis of the data obtained;
I.A. Vinogradov, A.V. Telishevskiy, V.V. Gukova, A.A. Zakharenko: obtaining data for analysis;
A.V. Kolarkov: preparation of illustrations.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Коларькова / V.V. Kolarkova: <https://orcid.org/0000-0003-0700-3581>

И.А. Чиж / I.A. Chizh: <https://orcid.org/0000-0003-1742-4945>

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

И.А. Виноградов / I.A. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-9412-9213>

А.В. Телишевский / A.V. Telishevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7969-0689>

В.В. Гукова / V.V. Gukova: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>

А.А. Захаренко / A.A. Zakharenko: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>

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 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-24-31>



Влияние адъювантной лучевой терапии на косметические результаты после одномоментной реконструкции молочной железы с использованием тканевого экспандера и постоянного импланта

Ж.В. Брянцева¹, С.Н. Новиков¹, Д.Г. Ульрих^{1, 2}, П.В. Криворотько¹, И.А. Акулова¹, Т.С. Яганова¹, Т.Т. Табагуа¹, К.Ю. Зернов¹

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

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

Контакты: Жанна Викторовна Брянцева zhanna-dr@mail.ru

Введение. Одной из причин возникновения осложнений у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций (РПО) является проведение лучевой терапии (ЛТ).

Цель исследования – ретроспективный анализ результатов РПО и установление влияния ЛТ на частоту и характер осложнений.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения за 798 больными раком молочной железы, проходившими лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2015 по 2021 г. Всем пациенткам на первом этапе была выполнена РПО в объеме мастэктомии с одномоментной установкой экспандера или постоянного импланта. 375 больных после РПО получали ЛТ на область мягких тканей передней грудной стенки и зоны регионарного лимфоттока (группа 1). Оставшимся 423 пациенткам после мастэктомии ЛТ не проводилась (группа 2). Сбор информации выполняли с помощью медицинской информационной системы «Виста» и телефонного опроса больных, проведенного в январе 2023 г. В финальный анализ были включены пациентки, у которых зафиксировано осложнение (реконструктивная неудача (РН), капсулярная контрактура (КК) III или IV степени по Бейкеру), а также все случаи, когда информация о состоянии больной в течение последних 12 мес имела в медицинской информационной системе «Виста». РН считалось удаление эндопротеза или повторная операция при коррекции реконструктивных осложнений.

Результаты. При анализе данных оказалось возможным оценить косметические результаты у 521 больной. У 281 пациентки (группа 1) РПО с установкой экспандера и импланта осуществлялись в 144 и 137 случаях соответственно. В группу 2 вошли 240 больных, среди которых РПО с установкой экспандера и импланта осуществлялись в 81 и 159 случаях соответственно. Общая частота всех осложнений у пациенток, получавших ЛТ, составила 33,8 % (у 95 пациенток из 281), без ЛТ частота осложнений составила 22,9 % (у 55 пациенток из 240), $p < 0,01$. В группе 1 РН зафиксированы у 67 (23,8 %) пациенток, в группе 2 – у 44 (18,3 %), $p > 0,05$. КК в группе 1 выявлены у 28 (10 %) пациенток, у больных без ЛТ (группа 2) КК определялись в 11 (4,6 %) случаях, $p < 0,05$. При РПО с установкой импланта РН выявлены у 21 (14,6 %) пациентки при проведении ЛТ и в 22 (13,8 %) случаях без ЛТ, $p > 0,2$. При проведении ЛТ возрастает частота развития КК: с 8 (5 %) случаев без ЛТ до 22 (16,1 %) случаев с ЛТ ($p < 0,005$). При облучении на экспандере РН отмечались у 46 (31,9 %) получивших ЛТ и у 22 (27,2 %) пациенток без ЛТ, $p > 0,2$. КК наблюдались у 6 (4,2 %) пациенток при ЛТ и 3 (3,7 %) пациенток без ЛТ, $p > 0,2$.

Выводы. ЛТ у больных после РПО с одномоментной установкой постоянного импланта характеризуется снижением частоты развития РН, но повышением числа случаев КК.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, одномоментная реконструкция молочной железы, капсулярная контрактура, реконструктивная неудача

Для цитирования: Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г. и др. Влияние адъювантной лучевой терапии на косметические результаты после одномоментной реконструкции молочной железы с использованием тканевого экспандера и постоянного импланта. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):24–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-24-31>

The impact of adjuvant radiotherapy for cosmetic results after immediate breast reconstruction based on the tissue expander and permanent implant

Zh. V. Bryantseva¹, S. N. Novikov¹, D. G. Ulrikh^{1, 2}, P. V. Krivorotko¹, I. A. Akulova¹, T. S. Yaganova¹, T. T. Tabagua¹, K. Yu. Zernov¹

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

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

Contacts: Zhanna Viktorovna Bryantseva zhanna-dr@mail.ru

Background. One of the causes of complications in breast cancer patients after immediate breast reconstruction (IBR) is postmastectomy radiation therapy (PMRT).

Aim. Retrospective analysis of the results of IBR, and evaluating the effect of PMRT on the frequency and type of complications.

Materials and methods. Between 2015 and 2021, 798 patients underwent IBR with tissue expander or implant in N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. PMRT was performed in 375 patients (group 1). The remaining 423 patients did not receive PMRT (group 2). Complications, including reconstructive failure (RF), Baker grade III/IV capsular contracture (CC), were recorded and analyzed.

Results. Finally, cosmetic result analyzed in 521 patients. In 281 patients of PMRT group (group 1) IBR with expander or implant were performed in 144 and 137 cases, respectively. In the 240 patients without PMRT (group 2), IBR with expander was performed in 81 patients, with implant – in 159 cases. Pooled analysis revealed that overall rate of complications in the PMRT group was 33.8 % (in 95 of 281 patients), in non-irradiation patients – 22.9 % (in 55 of 240 patients), $p < 0.01$. In group 1, RF were recorded in 67 (23.8 %) patients, in group 2 – in 44 (18.3 %) patients, $p > 0.05$. CC in group 1 were detected in 28 (10 %) patients, in group 2 in 11 (4.6 %) patients, $p < 0.05$. In patients with permanent implants RF were detected in 21 (14.6 %) of irradiation patients and in 22 (13.8 %) non-irradiation patients ($p > 0.2$). On the contrary, CC were mentioned in 22 (16.1 %) of irradiated patient and in 8 (5 %) patients that didn't receive PMRT, $p < 0.005$. After reconstruction with expander RF were diagnosed in 46 (31.9 %) patients after PMRT and in 22 (27.2 %) non-irradiation patients, $p > 0.2$. CC were observed in 6 (4.2 %) patients from PMRT group and in 3 (3.7 %) patients treated without PMRT, $p > 0.2$.

Conclusion. PMRT in patients after IBR with simultaneous installation of a permanent implant is characterized by a decrease in the incidence of RF, but an increase in the incidence of CC.

Keywords: breast cancer, radiotherapy, immediate breast reconstruction, capsular contracture, reconstructive failure

For citation: Bryantseva Zh. V., Novikov S. N., Ulrikh D. G. et al. The impact of adjuvant radiotherapy for cosmetic results after immediate breast reconstruction based on the tissue expander and permanent implant. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(2):24–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-24-31>

Введение

Совершенствование методов ранней диагностики, внедрение программ скрининга, повышение эффективности локорегионарных и системных методов лечения способствовали значительному увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ) [1]. Совершенствование технологий лучевой терапии (ЛТ) вносит важный вклад в повышение эффективности комбинированного и комплексного лечения РМЖ. Наглядным подтверждением этого утверждения являются результаты 2 последовательных крупных метаанализов группы по исследованию раннего РМЖ (ЕВСТСГ). В первом метаанализе ЕВСТСГ, выполненном на рубеже веков, было установлено, что у больных РМЖ с поражением регионарных лимфатических узлов, в том числе при наличии метастатических изменений в 1–3 регионарных лимфатических узлах, послеоперационная ЛТ существенно увеличивает показатели безрецидивной выживаемости без статисти-

чески значимого влияния на долгосрочную (5- и 10-летнюю) общую выживаемость [2]. Последний метаанализ ЕВСТСГ, опубликованный в 2023 г., показал, что развитие методов ЛТ не только способствовало повышению противоопухолевой эффективности лечения, но и обеспечило высокую безопасность ЛТ, что, в свою очередь, привело к достоверному увеличению как безрецидивной, так и общей выживаемости больных, в том числе с поражением 1–3 подмышечных лимфатических узлов [3].

Одновременно с прогрессом противоопухолевой терапии наблюдается неуклонное совершенствование методов реконструктивно-пластической хирургии, что способствует выраженному повышению качества жизни больных РМЖ. Неслучайно на протяжении последнего десятилетия количество реконструктивных вмешательств стремительно увеличивается, а число осложнений неуклонно снижается [4, 5]. К сожалению, одной из основных причин возникновения осложнений

реконструктивно-пластических вмешательств является проведение послеоперационной ЛТ [6]. Многие авторы отмечают, что облучение приводит к существенному росту частоты развития капсулярных контрактур (КК) у больных с одномоментной реконструкцией постоянным имплантом и увеличению риска реконструктивных неудач (РН) при двухэтапной реконструкции с использованием тканевого экспандера [7, 8].

В отечественной литературе анализ взаимосвязи между характером реконструктивно-пластических вмешательств и облучением ограничен единичными публикациями.

Цель исследования — проведение ретроспективного анализа результатов реконструктивно-пластических вмешательств, выполненных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. В частности, важными задачами представленного анализа являются установление влияния послеоперационной ЛТ на частоту и характер осложнений и определение оптимального типа реконструктивно-пластических вмешательств у больных, которым планируется выполнение послеоперационной ЛТ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения за 798 больными РМЖ, проходившими лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2015 по 2021 г. Всем пациенткам на первом этапе было выполнено хирургическое лечение в объеме мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочной железы с установкой тканевого экспандера или постоянного импланта. После завершения хирургического этапа лечения 375 больным с распространенным опухолевым процессом (размер первичной опухоли >5 см, поражение сигнальных и/или удаленных подмышечных лимфатических узлов, вовлечение в опухолевый процесс кожи молочной железы) проводилась послеоперационная ЛТ на область мягких тканей передней грудной стенки и зоны регионарного лимфооттока (группа 1). У оставшихся 423 пациенток с локализованным РМЖ после мастэктомии ЛТ не осуществлялась (группа 2). Подробные клинические, морфологические и демографические характеристики пациенток обеих групп представлены в табл. 1.

Возраст пациенток группы 1 на момент хирургического лечения находился в диапазоне 24–65 лет, медиана — 42 года. Важной особенностью этой группы является преобладание пациенток с более поздними стадиями РМЖ: IIb — 37 %, IIIa–IIIc — 36,7 %. Кроме того, у большинства (246 (65,6 %)) пациенток группы 1 проводилась неoadъювантная полихимиотерапия, в том числе в сочетании с таргетной терапией. Одномоментная двухэтапная реконструкция с помощью

экспандера выполнена у 212 (56,5 %) пациенток группы 1, из них 8 — в комбинации с торакодорзальным лоскутом (ТДЛ). Постоянный имплант установлен в 163 (43,5 %) случаях, включая 19 больных, которым проведена реконструкция в комбинации с ТДЛ. Адъювантная дистанционная ЛТ начиналась в срок от 1 до 12 мес (медиана — 3 мес) после выполнения хирургического этапа лечения. Подведенная суммарная эквивалентная доза на область мягких тканей передней грудной стенки и зоны регионарного метастазирования составила 44–52 Гр. Лучевое лечение проводилось на линейных ускорителях по стандартной методике 3D-конформной ЛТ с помощью тангенциальных полей. Задняя (глубокая) граница тангенциального поля во всех случаях располагалась по переднему краю грудной мышцы или глубже.

В группу 2 вошли 423 пациентки в возрасте от 24 до 72 лет, медиана — 43 года. В этой группе 78,8 % больных имели Ia–IIa стадию РМЖ. Неoadъювантная системная терапия проводилась у 31,9 % пациенток, адъювантная полихимиотерапия — у 144 (34 %), адъювантная гормонотерапия — у 310 (73,7 %). В группе 2 одномоментная двухэтапная реконструкция с использованием тканевого экспандера выполнялась у 146 (34,5 %) больных, в том числе в 6 случаях с использованием ТДЛ. Мастэктомия с одномоментной установкой постоянного импланта проведена у 277 (65,5 %) пациенток, в том числе в 35 случаях с использованием ТДЛ.

Для анализа осложнений реконструктивно-пластических вмешательств использовались данные динамического наблюдения и результаты телефонного опроса включенных в исследование больных. Сбор информации осуществлялся с помощью медицинской информационной системы «Виста», в которую с 2015 г. вносится вся информация об амбулаторном или стационарном лечении больных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Телефонный опрос больных проводился в январе 2023 г. сотрудниками колл-центра Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, в список обязательных входили вопросы об удовлетворенности пациенток результатами проведенного лечения, в том числе косметическими результатами. В финальный анализ были включены пациентки, у которых зафиксировано осложнение (РН, КК), а также все случаи, когда информация о состоянии больной в течение последних 12 мес имела в медицинской информационной системе «Виста».

Наличие и степень выраженности КК оценивались в соответствии с классификацией, предложенной в 1976 г. пластическим хирургом J.L. Baker. Согласно этой классификации, выделяют 4 степени выраженности КК:

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 n = 375		Группа 2 Group 2 n = 423	
	n	%	n	%
Стадия заболевания: Disease stage:				
0	0	0	46	10,8
Ia	16	4,2	158	37,4
Ib	2	0,8	2	0,5
IIa	74	19,7	134	31,6
IIb	141	37,5	61	14,4
IIIa	77	20,5	16	3,8
IIIb	26	6,9	2	0,5
IIIc	35	9,3	2	0,5
IV	4	1,1	2	0,5
Подтип опухоли: Tumor subtype:				
люминальный A luminal A	106	28,3	154	36,4
люминальный B luminal B	139	37,1	88	20,8
люминальный B HER2+	42	11,2	46	10,9
luminal B HER2+				
трижды негативный triple negative	68	18,1	77	18,2
HER2+	20	5,3	16	3,8
in situ	0	0	42	9,9
Системное лечение Systemic treatment				
НАПХТ: NAPCT:				
да yes	246	65,6	135	31,9
нет no	129	34,4	288	68,1

НАГТ: NHT:				
да yes	2	0,5	2	0,5
нет no	373	99,5	421	99,5
АПХТ: APCT:				
да yes	214	57,1	144	34
нет no	161	42,9	279	66
АТТ: ATT:				
да yes	35	9,3	60	14,2
нет no	340	90,7	363	85,8
АГТ: AHT:				
да yes	294	78,4	310	73,7
нет no	81	21,6	113	26,7
Установленный эндопротез Installed endoprosthesis				
Тканевый экспандер Tissue expander	212	56,5	146	34,5
Постоянный имплант Permanent implant	163	43,5	277	65,5

Примечание. НАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия; НАГТ – неoadъювантная гормонотерапия; АПХТ – адъювантная полихимиотерапия; АТТ – адъювантная таргетная терапия; АГТ – адъювантная гормонотерапия.
Note. NAPCT – neoadjuvant polychemotherapy; NHT – neoadjuvant hormone therapy; APCT – adjuvant polychemotherapy; ATT – adjuvant targeted therapy; AHT – adjuvant hormone therapy.

- I степень: плотность тканей молочной железы не изменена; молочная железа выглядит естественно. Капсула, сформировавшаяся вокруг импланта, тонкая и эластичная. Такое состояние соответствует послеоперационной норме;
- II степень: плотность тканей молочной железы выше, чем до операции, однако форма молочной железы не изменена. При пальпации ощущаются края эндопротеза;
- III степень: ткани молочной железы значительно уплотнены, контуры эндопротеза не только ощущаются при пальпации, но и заметны визуально. На этой стадии заметна деформация молочной железы;
- IV степень: молочная железа неэластичная, твердая, болезненная при пальпации. Очевидны деформация, неестественность формы и асимметрия молочной железы.

При проведении анализа мы учитывали только больных с III или IV степенью КК по Бейкеру, поскольку

такие случаи являются симптоматическими за счет изменения формы молочной железы и клинически значимыми, так как предполагают хирургическое лечение.

С учетом особенностей сбора информации о пациентках (телефонный опрос и данные информационной системы) и характера проводимого исследования в качестве РН мы рассматривали все случаи возникновения осложнений, потребовавших инвазивных манипуляций, т. е. все случаи, которые привели к удалению экспандера или постоянного импланта из-за развития протрузии, некроза лоскута или инфекционного осложнения. Также к РН относились случаи повторных хирургических вмешательств, выполненных с целью коррекции реконструктивных осложнений: смещения и/или повреждения эндопротеза, купирования болевого синдрома.

Статистический анализ. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 или

точный критерий Фишера. Все тесты были двусторонними, и $p < 0,05$ считались значимыми. Все расчеты проводились в программе SPSS версии 26.0. Для оценки взаимосвязи развития осложнений с факторами риска использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Анализ осложнений после мастэктомии в комбинации с реконструктивно-пластическими вмешательствами проведен у 798 больных РМЖ. Как уже указывалось выше, у 375 пациенток хирургическое лечение РМЖ дополнялось послеоперационной ЛТ. В этой группе у 23 пациенток после выполнения мастэктомии и одномоментной установки эндопротеза возникли осложнения, которые потребовали удаления эндопротеза. Таким образом, осложнения реконструктивной операции у этих больных возникли до начала ЛТ, и эти случаи были исключены из последующего анализа. Еще у 11 пациенток в послеоперационном периоде возникли осложнения, которые потребовали выполнения повторных хирургических вмешательств, обеспечивших сохранение эндопротеза молочной железы. В итоге в группу 1 пациенток, которым проводилась ЛТ на область реконструированной молочной железы и зоны регионарного лимфооттока, были включены 352 женщины: 193 пациентки, которым проводилось облучение после установки экспандера, и 159 больных, получивших облучение после установки постоянного импланта. При анализе данных электронной информационной системы «Виста» и результатов телефонного опроса оказалось возможным оценить косметические результаты проведенного лечения у 281 больной РМЖ при сроках наблюдения от 12 до 146 мес, медиана — 41 мес. В 71 случае пациентки отказались от наблюдения в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России и не отвечали на телефонные звонки. У 281 пациентки группы 1 реконструктивные операции с установкой тканевого экспандера осуществлялись в 144 случаях, постоянного импланта — в 137.

Группу 2 составили 423 пациентки, которым выполнялась мастэктомия с одновременными реконструктивными вмешательствами без последующей ЛТ. В этой группе оценка косметических результатов лечения была проведена у 240 больных, 183 пациентки были исключены из анализа, так как в течение последних 12 мес они не обращались в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России и не ответили на телефонный опрос. У 240 пациенток, включенных в анализ, реконструктивные операции с установкой тканевого экспандера выполнялись в 81 случае, постоянного импланта — в 159.

В целом осложнения реконструктивно-пластических вмешательств установлены у 150 (28,8 %) паци-

ентов из 521 включенной в анализ: РН отмечались у 111 (21,3 %), КК III–IV степени — у 39 (7,5 %) пациенток. Следует отметить существенные различия в частоте развития осложнений у облученных и необлученных больных. В группе 1 частота РН составила 67 (23,8 %) случаев, медиана времени до возникновения осложнения — 8 (1–86) мес; КК III–IV степени выявлены в 28 (10 %) случаях, медиана времени до возникновения КК — 22 (5–86) мес. У больных, которым не проводилась ЛТ (группа 2), РН и КК определялись значительно реже — в 44 (18,3 %) ($p > 0,05$) и 11 (4,6 %) ($p < 0,05$) случаях соответственно.

Одной из важных задач настоящего исследования являлось установление наиболее безопасного типа реконструктивно-пластических вмешательств у больных, которым необходимо проведение послеоперационной ЛТ. В связи с этим был выполнен анализ частоты развития осложнений реконструктивных операций с установкой экспандера и его последующей заменой на постоянный имплант или проведением мастэктомии с одновременной установкой постоянного импланта (табл. 2)

Как видно из данных табл. 2, при использовании тканевого экспандера у облученных и необлученных больных снижается частота развития КК, но увеличивается частота РН. Напротив, при одномоментном выполнении мастэктомии с установкой постоянного импланта существенно снижается вероятность РН (до 13,8–14,6 %), но ощутимо возрастает частота развития КК (до 50–16,1 %). Следует отметить, что указанные закономерности характерны для пациенток обеих групп, но в целом можно говорить о том, что проведение ЛТ оказывает отчетливое негативное влияние на успешность реконструктивных операций. В первую очередь это относится к пациенткам с одноэтапной реконструкцией и проведением ЛТ после установки постоянного импланта. У них частота возникновения РН существенно не зависит от наличия или отсутствия ЛТ: 14,6 и 13,8 % соответственно ($p > 0,2$). Однако частота развития КК III–IV степени существенно возрастает после облучения пациенток с установленным постоянным имплантом: без облучения она составляет 5 %, после проведения ЛТ — 16,1 % ($p < 0,005$).

Интересно, что мы не отметили существенных различий в частоте осложнений реконструктивных операций при выполнении одномоментной двухэтапной реконструкции и облучении пациенток с установленным экспандером. У этих пациенток обращает на себя внимание высокая частота РН, которые отмечались у 31,9 % больных, получивших ЛТ, и 27,2 % пациенток без ЛТ ($p > 0,2$). В этой группе ЛТ не оказала существенного влияния и на частоту возникновения клинически манифестирующих КК: 4,2 % у облученных и 3,7 % у необлученных пациенток ($p > 0,2$).

Таблица 2. Общее количество осложнений у облученных (группа 1) и необлученных (группа 2) больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций разного типа

Table 2. Total number of complications in irradiated (group 1) and non-irradiated (group 2) breast cancer patients after various types of reconstructive plastic surgery

Осложнение Complication	Группа 1 Group 1 n = 281				
	Экспандеры Expanders n = 144		Импланты Implants n = 137		p
	n	%	n	%	
Реконструктивная неудача Reconstructive failure	46	31,9	21	14,6	<0,002
Капсулярная контрактура Capsular contracture	6	4,2	22	16,1	<0,002
Осложнение Complication	Группа 2 Group 2 n = 240				
	Экспандеры Expanders n = 81		Импланты Implants n = 159		p
	n	%	n	%	
Реконструктивная неудача Reconstructive failure	22	27,2	22	13,8	<0,02
Капсулярная контрак- тура Capsular contracture	3	3,7	8	5	>0,05

Обсуждение

Результаты проспективных исследований и данные метаанализа указывают на то, что послеоперационная ЛТ оказывает существенное неблагоприятное влияние на косметические результаты онкопластических операций у больных РМЖ. Полученные нами данные также указывают на статистически значимое повышение частоты развития осложнений при проведении реконструктивно-пластических вмешательств у облученных больных РМЖ. Кумулятивная частота всех осложнений у пациенток, получавших ЛТ, составила 33,8 % (осложнения наблюдались у 95 облученных пациенток из 281), и, напротив, в тех случаях, когда ЛТ не проводилась, частота осложнений составила 22,9 % (у 55 пациенток из 240), $p < 0,01$.

Обращает на себя внимание то, что частота РН при одномоментной двухэтапной реконструкции с установкой тканевого экспандера в нашем исследовании оказалась несколько выше, чем средние значения частоты РН, которые приводятся в источниках

литературы за последнее десятилетие — от 4,6 до 19,5 % [9–11]. Наиболее вероятным объяснением этих различий является существенная разница в критериях, которые использовались для установления такого неблагоприятного клинического события. В частности, во многих работах в качестве РН рассматривались только случаи потери эндопротеза или невозможности закончить все этапы реконструкции [6, 12, 13]. Например, в метаанализе А. Zugasti и соавт., в который вошли данные 14 проспективных исследований, при использовании указанных критериев частота возникновения РН после облучения находилась в интервале от 1,9 до 20 % [6]. В работе J.A. Ricci и соавт., включающей данные 20 исследований, РН определялись у 413 (17,6 %) из 2347 прооперированных пациенток [12]. В представленном нами исследовании с учетом особенностей сбора информации в виде телефонного опроса и анализа данных медицинской информационной системы «Виста» было решено расширить понятие РН и устанавливать ее при наличии всех осложнений, которые отмечались у пациенток после окончания активного лечения. Вероятно, использование подобного подхода привело к достаточно высокой частоте установления этого осложнения после одномоментной реконструкции в обеих группах больных РМЖ.

Интересно, что, несмотря на имеющуюся тенденцию к увеличению риска возникновения РН после облучения на тканевом экспандере, по нашим данным, достоверного негативного влияния ЛТ на частоту возникновения РН после одномоментной двухэтапной реконструкции не отмечается: РН наблюдались у 31,9 % облученных больных и у 27,2 % пациенток при отсутствии ЛТ ($p > 0,2$).

Частота РН снижается почти в 2 раза после выполнения реконструктивных операций с одномоментной установкой импланта, причем и в этом случае ЛТ не оказывает существенного негативного влияния: РН возникали у 14,6 % больных после проведения ЛТ и у 13,8 % необлученных пациенток ($p > 0,2$). Однако частота развития КК у больных, которым после реконструкции молочной железы с одномоментной установкой импланта выполнялась ЛТ, была достоверно выше, чем у пациенток, получавших только хирургическое лечение: 16,1 и 5 % соответственно ($p < 0,005$). Необходимо отметить, что, принимая во внимание относительно небольшие сроки наблюдения за больными, в представленном анализе частота развития КК при облучении после реконструкции с одномоментной установкой импланта может быть существенно занижена. Согласно данным литературы, медиана времени возникновения КК после реконструктивных операций с последующим облучением у больных РМЖ составляет 43,5 мес [14], а в наше исследование были включены 92 пациентки, которые проходили облучение

в 2020–2021 гг., т. е. время наблюдения не превышало 12–30 мес, медиана составляла 21 мес. Вероятно, именно этим объясняется то, что, по данным представленного анализа, частота возникновения КК после ЛТ на постоянном импланте оказалась ниже, чем в аналогичных зарубежных исследованиях. А. Zugasti и соавт. в метаанализе 2021 г. [6] провели сравнительный анализ частоты развития КК у облученных и необлученных больных, включенных в 7 проспективных исследований. Частота этого осложнения у пациенток, прошедших ЛТ, находилась в интервале 1,9–46,1 %, в среднем – 24,3 %, в то время как у необлученных пациенток она не превышала 6,6 %, в среднем – 4,4 %, относительный риск возникновения КК после проведения ЛТ составил 5,47. В метаанализе D.A. Ricci и соавт., включавшем 20 исследований (2347 пациенток), КК III или IV степени по Бейкеру развивалась достоверно чаще при облучении после реконструкций с одномоментной установкой импланта (49,4 %), чем при одномоментной двухэтапной реконструкции с экспандером (24,5 %) [12]. F. Du и соавт. в своей

работе [13] изучили результаты лечения 6964 больных РМЖ, включенных в 22 исследования, и также подтвердили более высокий риск развития КК при облучении пациенток после одномоментной реконструкции постоянным имплантом: частота развития КК составила 15,5 % против 5,7 % ($p < 0,01$) соответственно.

Выводы

Таким образом, представленные результаты указывают на то, что проведение ЛТ увеличивает вероятность возникновения осложнений после реконструктивно-пластических операций у больных РМЖ. В первую очередь обращает на себя внимание достоверное увеличение риска возникновения КК при проведении облучения после одномоментной реконструкции молочной железы постоянным имплантом. Отсутствие существенного увеличения частоты РН при облучении пациенток после одномоментной двухэтапной реконструкции молочной железы с помощью тканевого экспандера нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):134.
2. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P., Taylor C. et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Erratum in: *Lancet* 2014;384(9957):1848.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: An individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet* 2023;402(10416):1991–2003. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01082-6
4. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Plastic surgery statistics report 2020. National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. Available at: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>.
5. Albornoz C.R., Bach P.B., Mehrara B.J. et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: Increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(1):15–23. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182729cde
6. Zugasti A., Hontanilla B. The impact of adjuvant radiotherapy on immediate implant-based breast reconstruction surgical and satisfaction outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021;9(11):e3910. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003910
7. Kronowitz S.J. Current status of autologous tissue-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(2):282–92. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182589be1
8. Borrelli M.R., Shen A.H., Lee G.K. et al. Radiation-induced skin fibrosis: Pathogenesis, current treatment options, and emerging therapeutics. *Ann Plast Surg* 2019;83(4S Suppl 1):S59–64. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002098
9. Cordeiro P.G., Albornoz C.R., McCormick B. et al. What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: Radiation to the tissue expander or permanent implant? *Plast Reconstr Surg* 2015;135(6):1509–17. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001278
10. Naoum G.E., Salama L., Niemierko A. et al. Single stage direct-to-implant breast reconstruction has lower complication rates than tissue expander and implant and comparable rates to autologous reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(3):514–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.008
11. Lam T.C., Borotkanics R., Hsieh F. et al. Immediate two-stage prosthetic breast reconstruction failure: Radiation is not the only culprit. *Plast Reconstr Surg* 2018;141(6):1315–24. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004358
12. Ricci J.A., Epstein S., Momoh A.O. et al. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J Surg Res* 2017;218:108–16. DOI: 10.1016/j.jss.2017.05.072
13. Du F., Liu R., Zhang H. et al. Post-mastectomy adjuvant radiotherapy for direct-to-implant and two-stage implant-based breast reconstruction: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022;75(9):3030–40. DOI: 10.1016/j.bjps.2022.06.063
14. Whitfield G.A., Horan G., Irwin M.S. et al. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. *Radiother Oncol* 2009;90(1):141–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.09.023

Вклад авторов

Ж.В. Брянцева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание статьи;

С.Н. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование статьи;

Д.Г. Ульрих: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных;

П.В. Криворотко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;

И.А. Акулова, Т.С. Яганова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных;

Т.Т. Табагуа, К.Ю. Зернов: обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных.

Authors' contributions

Zh.V. Bryantseva: development of the study design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, statistical data processing, writing the article;

S.N. Novikov: development of the study design, analysis of the data obtained, writing and editing the article;

D.G. Ulrikh: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, statistical data processing;

P.V. Krivorotko: development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, editing the article;

I.A. Akulova, T.S. Yaganova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, statistical data processing;

T.T. Tabagua, K.Yu. Zernov: review of publications on the topic of the article, statistical data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ж.В. Брянцева / Zh.V. Bryantseva: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>

С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Д.Г. Ульрих / D.G. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>

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

И.А. Акулова / I.A. Akulova: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>

Т.С. Яганова / T.S. Yaganova: <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>

Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

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 Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Влияние полиморфизма генов, ассоциированных с развитием рака молочной железы, на эффективность лекарственной противоопухолевой терапии

Т.Г. Гончарова¹, Н.А. Омарбаева¹, Д.Р. Кайдарова^{1, 2}, А.Ж. Абдрахманова¹, К.К. Смагулова¹,
М.Г. Оразгалиева¹, О.В. Шатковская¹, Л.А. Малышева¹, А.М. Зкрина^{1, 3}, З.Д. Душимова⁴

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»; Республика Казахстан, 050000 Алматы, проспект Абая, 91;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; Республика Казахстан, 050000 Алматы, ул. Толе Би, 94;

³Ульмский университет; Германия, 89081 Ульм, Гельмгольцштрассе, 16;

⁴НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби»; Республика Казахстан, 050040 Алматы, проспект Аль-Фараби, 71

Контакты: Татьяна Георгиевна Гончарова goncharova.2004@mail.ru;
Назгуль Айдарбековна Омарбаева nazgulek87@mail.ru

Введение. Увеличение выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ) является злободневной проблемой во всем мире и напрямую зависит от раннего выявления злокачественной опухоли. В выявлении РМЖ на ранней стадии заболевания или риска его развития определенную роль играют полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS), относящиеся к малоинвазивным методам. Увеличение в Республике Казахстан числа больных с диссеминированным РМЖ обуславливает необходимость поиска молекулярно-генетических маркеров РМЖ для использования их в диагностике и лечении больных с данной патологией.

Цель исследования – ретроспективная оценка корреляции эффективности лекарственной противоопухолевой терапии РМЖ с полиморфизмом генов.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты генотипирования на чипах высокой плотности ДНК образцов биоматериала (венозная кровь 1277 больных казахской национальности (в III поколении) с верифицированным местно-распространенным и диссеминированным РМЖ, получавших противоопухолевую терапию), клинические данные больных, данные клинической эффективности и токсичности лекарственной терапии. Данные GWAS (генотипы), ассоциированные с определенными выявленными ответными реакциями организма на отдельные химиопрепараты, сопоставлялись с аналогичными данными, зарегистрированными в международных базах.

Результаты. При изучении семейного анамнеза пациенток у 16,52 % женщин в анкетах отмечено отягощение по семейному анамнезу по различным видам злокачественных новообразований, причем у 86,25 % из них имелось отягощение по РМЖ у женщин I степени родства. Средний возраст больных РМЖ составлял $48,79 \pm 11,44$ года. Согласно классификации TNM, рак *in situ* обнаружен у 4,78 % пациенток, I стадия заболевания зафиксирована у 15,27 %, II стадия – у 63,43 %, III стадия – у 12,60 %, IV стадия – у 3,92 % пациенток. Подавляющее большинство (96,9 %) обследованных имели узловую форму РМЖ. Распределение пациенток по фенотипу опухоли было следующим: люминальный подтип А отмечен у 20,4 % больных, люминальный подтип В – у 38,3 %, люминальный В с гиперэкспрессией HER2 – у 14,3 %, HER2-положительная форма – у 11,9 %, 12,4 % пациенток имели агрессивную форму – трижды негативный РМЖ. В результате анализа ассоциаций эффективности неоадьювантной химиотерапии (отдельных ее составляющих, согласно схемам химиотерапии) и отдельных полиморфизмов генов выявлено 18 основных генотипов в казахской популяции.

Выводы. Подтверждена ассоциативная связь между различными типами полиморфизма генов и особенностями ответной реакции организма пациенток казахской популяции на различные химиопрепараты, применяемые при лечении РМЖ. Полученные результаты легли в основу разработки рекомендаций по внесению изменений в клиническую практику Республики Казахстан с целью использования их в выявлении генетической предрасположенности к развитию заболевания и эффективности препаратов, применяемых в лечении.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиморфизм генов, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Гончарова Т.Г., Омарбаева Н.А., Кайдарова Д.Р. и др. Влияние полиморфизма генов, ассоциированных с развитием рака молочной железы, на эффективность лекарственной противоопухолевой терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):32–47.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-32-47>

The influence of polymorphism of genes associated with breast cancer on the effectiveness of drug antitumor therapy

T.G. Goncharova¹, N.A. Omarbaeva¹, D.R. Kaydarova^{1, 2}, A.Zh. Abdrakhmanova¹, K.K. Smagulova¹, M.G. Orazgalieva¹, O.V. Shatkovskaya¹, L.A. Malysheva¹, A.M. Zkrina^{1, 3}, Z.D. Dushimova⁴

¹Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology; 91 Prospekt Abaya, Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; 94 Tole Bi St., Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

³Ulm University; 16 Helmholtzstrasse, Ulm 89081, Germany;

⁴Al-Farabi Kazakh National University; 71 Prospekt Al-Farabi, Almaty 050040, Republic of Kazakhstan

Contacts: Tatyana Georgievna Goncharova goncharova.2004@mail.ru;
Nazgul Aydarbekovna Omarbaeva nazgulek87@mail.ru

Background. Increasing the survival rate of breast cancer patients is a problem all over the world and directly depends on the early detection of a malignant tumor. Genome-wide associative studies (GWAS) as a minimally invasive method may be used in determining risk of breast cancer or detection at an early stage. The increase in the number of patients with disseminated breast cancer in the Republic of Kazakhstan makes it necessary to search for molecular genetic markers of breast cancer for their use in the diagnosis and treatment of patients with this pathology.

Aim. To retrospectively estimate the correlation of the effectiveness of drug antitumor therapy for breast cancer with gene polymorphism.

Materials and methods. The study included the results of genotyping biomaterial samples on high-density DNA chips (venous blood of 1,277 Kazakh patients (in the third generation) with a verified diagnosis of breast cancer with locally advanced and disseminated breast cancer who received anticancer therapy), clinical data of patients, data on the clinical efficacy and toxicity of drug therapy. GWAS data (genotypes) associated with identified responses to chemotherapy drugs were compared with similar data recorded in international databases.

Results. The family history study showed 16.52 % of women in the questionnaires had a family history of various types of ESR, and 86.25 % of them had a burden of breast cancer in women of the first degree of kinship. The average age of patients with breast cancer was 48.79 ± 11.44 years. According to the TNM classification, cancer *in situ* was detected in 4.78 % of patients, stage I of the disease was recorded in 15.27 %, stage II in 63.43 %, stage III in 12.60 %, stage IV in 3.92 % of patients. The vast majority of the patients (96.9 %) had a nodular form of breast cancer. The distribution of the patients by tumor phenotype: luminal type A was found in 20.4 % of patients, luminal type B in 38.3 %, luminal type B with HER2 overexpression in 14.3 %, HER2 positive form in 11.9 % of cases, 12.4 % of patients had an aggressive form – triple negative breast cancer. 18 main genotypes were identified in the Kazakh population as a result of the analysis of associations of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy (its individual components, according to chemotherapy regimens) and individual gene polymorphisms.

Conclusion. An associative relationship between different types of gene polymorphism and the characteristics of response to various chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer has been confirmed. The obtained results formed the basis for the development of recommendations for making changes to the clinical practice of the Republic of Kazakhstan in order to use them in identifying a genetic predisposition to breast cancer and the effectiveness of drugs used in treatment.

Keywords: breast cancer, genetic association, gene polymorphism, antitumor therapy

For citation: Goncharova T.G., Omarbaeva N.A., Kaydarova D.R. et al. The influence of polymorphism of genes associated with breast cancer on the effectiveness of drug antitumor therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2024;20(2):32–47. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-32-47>

Введение

Одним из самых распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) в мире является рак молочной железы (РМЖ). В 2020 г. этот диагноз был установлен у 2,3 млн женщин [1]. С 2011 г. и по настоя-

щее время в Республике Казахстан по частоте заболеваемости ЗНО РМЖ находится на 1-м месте, составляя в 2021–2022 гг. от 25,9 до 27,1 % среди женщин Казахстана, имеющих ЗНО. По причинам смерти населения Казахстана РМЖ среди всех ЗНО занимает 3-е место

[2]. Несмотря на рост выявляемости случаев РМЖ на I–II стадиях с помощью скрининга, показатели 5-летней выживаемости увеличиваются медленно. Так, в странах Организации экономического сотрудничества и развития показатель 5-летней выживаемости составляет >85,0 %, а в Казахстане не превышает 68,4 % [1, 2]. Поэтому проблема раннего обнаружения РМЖ и увеличения выживаемости больных остается острой и злободневной.

В выявлении РМЖ на ранней стадии заболевания или риска его развития определенную роль играют полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS), относящиеся к малоинвазивным методам [3, 4]. GWAS — это подход, используемый в генетических исследованиях для того, чтобы связать определенные генетические вариации с конкретными заболеваниями [5]. Метод заключается в установлении геномов людей отдельной популяции с поиском надежных маркеров для использования в скрининге наличия заболевания. Используя GWAS для одновременного скрининга сотен тысяч или даже миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) на уровне генома человека, можно найти соответствующие участки чувствительности к развитию заболевания. Сосредоточение на анализе статистических данных GWAS дает возможность не только проверить точность полученных данных, но и в дальнейшем прогнозировать потенциальные гены-кандидаты, участвующие в формировании заболевания. Это, в свою очередь, обеспечивает возможность проведения тестов на лекарственную чувствительность при лечении [5]. После идентификации таких генетических маркеров их можно применять для понимания того, какие гены способствуют развитию заболевания, а какие можно использовать для разработки стратегии профилактики и/или повышения эффективности лечения.

Известно, что существуют определенные вариации полиморфизма генов, ассоциированных с развитием РМЖ и его лечением. В настоящее время существует несколько гормональных препаратов, которые одобрены для профилактики или лечения РМЖ и предотвращения рецидивов, в том числе селективный модулятор эстрогеновых рецепторов тамоксифен, а также ингибиторы ароматазы III поколения: анастрозол, летрозол и эксеместан. Гормональная терапия РМЖ является одним из наиболее доступных вариантов лечения. Например, многие компании поставляют дженерик тамоксифена по очень низкой цене, что делает его легкодоступным, а в некоторых странах его можно получить бесплатно. В отличие от тамоксифена, доступ к ингибиторам ароматазы ограничен во многих странах [6]. Тамоксифен — мощный антагонист рецепторов эстрогена, который замедляет рост опухоли и широко применяется в эндокринной терапии РМЖ с выражен-

ной чувствительностью к гормонам (HR+) у женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе, в случаях, когда ингибиторы ароматазы неэффективны или недоступны. Тем не менее эффективность тамоксифена может варьировать у разных пациенток [7, 8]. Тамоксифен начинает свое действие как пролекарство и претерпевает значительный окислительный метаболизм при первом прохождении через организм, образуя более активные метаболиты, такие как 4-гидрокситамоксифен (4-ОН-тамоксифен) и 4-гидрокси-N-десметилтамоксифен (эндоксифен). Эти метаболиты обладают значительно более высокой аффинностью к рецепторам эстрогена в сравнении с самим тамоксифеном. Эндоксифен считается наиболее важным метаболитом при оценке клинической эффективности препарата, так как его концентрация в крови в 6–10 раз выше, чем у 4-ОН-тамоксифена [6]. Главным ферментом, ответственным за активацию тамоксифена, является CYP2D6. Тем не менее также были выявлены другие метаболические ферменты и транспортеры, которые могут влиять на концентрацию тамоксифена в крови [7].

Это только один из важных примеров при изучении влияния полиморфизма генов, которые могут быть интегрированы с развитием РМЖ, а также с эффективностью проводимой противоопухолевой терапии. Что касается казахстанской популяции, исследований, посвященных изучению прогностических факторов при РМЖ, опирающихся на использование молекулярно-генетических маркеров в ранней диагностике, в настоящее время крайне мало [9–11]. Поэтому вопросы риска развития РМЖ и ранней его диагностики, дальнейшего его течения и контроля за лечением с использованием результатов GWAS являются актуальными в национальном и международном масштабе.

Цель исследования — ретроспективная оценка корреляции эффективности лекарственной противоопухолевой терапии РМЖ с полиморфизмом генов.

Материалы и методы

Был собран биоматериал (образцы венозной крови) 1277 пациенток казахской национальности (в III поколении; бабушка и дедушка по отцовской и материнской линии — казахи) с верифицированным диагнозом РМЖ, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (C50 РМЖ), в возрасте от 16 до 81 года; клинические данные и ответы респондентов (результаты анкетирования) внесены в общую базу. Отбор субъектов для анализа эффективности и токсичности лекарственной терапии осуществлялся у 703 больных, соответствующих критериям включения, получивших хотя бы 1 курс химиотерапевтического лечения. Набор пациенток проводился в АО «Казахский научно-исследовательский институт

онкологии и радиологии», а также в региональных онкологических центрах Республики Казахстан.

Распределение обследованных случаев РМЖ по регионам: г. Алматы и Алматинская область — 315 (24,7 %), Туркестанская область — 367 (28,7 %), Восточно-Казахстанская область — 142 (11,1 %), Кызылординская область — 123 (9,6 %), Актюбинская область — 121 (9,5 %), Карагандинская область — 72 (5,6 %), г. Астана и Акмолинская область — 62 (4,9 %), другие регионы — 75 (5,9 %).

GWAS проводились на базе Центра коллективного пользования «Научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной медицины им. Б.А. Атачабарова» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Анализ полиморфизмов, полученных в результате GWAS, выполнялся также на базе центральной ресурсной лаборатории АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии». Двухэтапный дизайн и подходы к обнаружению и репликации являются общими стратегиями, используемыми для уменьшения неизбежных ошибок типа I в одноэтапных выборках или выборках открытия.

Дизайн работы с образцами крови:

1. Сбор венозной крови из локтевой вены для исследования: в условиях стационара, с использованием системы забора крови, в объеме 5 мл в вакуумные пробирки VenoSafe с антикоагулянтом ЭДТА.
2. Транспортировка и помещение на хранение биологических образцов в биобанк и периодическая сверка ID образцов, отправленных исследователями и полученных от лабораторий.
3. Автоматическая экстракция ДНК из цельной крови.
4. Этапы секвенирования: выделение ДНК, количественный анализ и оценка качества, прочтение нуклеотидной последовательности и создание библиотеки фрагментов, сборка, аннотация и анализ.
5. Специализированное лечение пациенток после верификации диагноза по международным протоколам в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» либо в региональных онкологических центрах Республики Казахстан по месту жительства. Системная химиотерапия проводилась препаратами согласно Национальному протоколу диагностики и лечения РМЖ (препараты платины, антрациклинового и таксанового ряда, фторхинолоны и т.д.).
6. Определение эффективности и токсичности лекарственной терапии по окончании курса химиотерапии согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Оценка эффективности химиотерапии осуществлялась по результатам маммографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования и другим показаниям, патоморфологический ответ опухоли на лекарственную терапию определялся по шкале RCB-2, рентгенологическая оценка эффективности лечения — по шкале RECIST 1.1. Токсичность системной химиотерапии оценивалась по шкале токсичности (степень токсичности от 0 до IV), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения.

7. Анализ результатов генотипирования периферической крови пациенток с РМЖ в казахской популяции методом GWAS с точки зрения распределения генотипов, ассоциированных с определенными выявленными ответными реакциями организма на отдельные химиопрепараты, которые сравнивались с таковыми опубликованными данными, зарегистрированными в международных базах [12–27].

Для анализа ассоциаций полиморфизма генов в масштабе всего генома с РМЖ проводилась ретроспективная оценка результатов эффективности и токсичности лекарственной противоопухолевой терапии больных РМЖ с применением программного обеспечения в сочетании с работой на сервере с общими пакетами управления данными и программирования (R, SAS, Stata). Статистическая обработка полученных результатов исследования осуществлялась при помощи системы Statistica 10 с использованием библиотеки программы и SPSS 25. Категориальные данные описывались в соответствии с их абсолютными значениями и процентными долями, количественные показатели с нормальным распределением — с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений при задании доверительного интервала 95 %. Сравнительная оценка данных в непараметрических группах проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, t -критерия Стьюдента и χ^2 Пирсона.

Результаты

Рак молочной железы наиболее часто встречался в возрасте 36–60 лет, средний возраст больных — $48,79 \pm 11,44$ года (t -критерий Стьюдента = 0,05). При анализе возрастной шкалы риска возникновения РМЖ выявлено, что большинство пациенток (637 (49,98 %)) относятся к возрастной группе 51–60 лет, 549 (42,9 %) — к возрастной группе 36–50 лет, 69 (5,4 %) — к группе 16–35 лет, 22 (1,72 %) — к группе 61 год и старше (см. таблицу).

Согласно классификации TNM, рак *in situ* обнаружен только у 61 (4,78 %) пациентки. I стадия заболевания определена у 195 (15,27 %) пациенток, II стадия — у 810 (63,43 %), III стадия — у 161 (12,60 %), IV стадия — у 50 (3,92 %). Подавляющее большинство (1238/1277 (96,9 %)) пациенток имели узловую форму РМЖ, диффузная форма рака встречалась в 32 (2,5 %) случаях, у 3 (0,23 %) пациенток выявлена язвенная форма

болезни, рак Педжета диагностирован у 4 (0,31 %) пациенток. У 123 (9,63 %) пациенток с диссеминированными формами РМЖ установлены метастатические поражения легких, костей скелета, печени и лимфатических узлов средостения.

Распределение обследованных пациенток по фенотипу опухоли было следующим: люминальный подтип А отмечен у 261 (20,4 %) пациентки, люминальный подтип В – у 489 (38,3 %), люминальный подтип В с гиперэкспрессией HER2 – у 183 (14,3 %), HER2-положительная форма – у 153 (11,9 %), 158 (12,4 %) пациенток имели агрессивную форму – трижды негативный РМЖ. У 33 (2,6 %) пациенток иммуногистохимический статус опухоли не был указан в первичной документации. При анализе распределения подтипов опухоли в зависимости от возрастных групп выявлено, что в возрастной группе 16–35 лет преобладали такие фенотипы РМЖ, как трижды негативный и гиперэкспрессия рецептора HER2, тогда как в возрастной категории 51–60 лет преобладали случаи люминальных подтипов А и В, имеющих более благоприятное течение (см. таблицу).

При изучении семейного анамнеза из 1277 пациенток у 211 (16,52 %) в анкетах зафиксировано отягощение по семейному анамнезу по различным видам ЗНО, причем у 182 (86,26 %) из них имелось отягощение по I степени родства по РМЖ, что соответствует статистическим данным генетической предрасположенности во всем мире.

При сравнении 18 статистически значимых генетических вариантов полиморфизмов, обнаруженных у 1277 больных РМЖ (в сравнении с базовыми данными 1000 здоровых женщин), проводился двухэтапный анализ. Первым этапом у 703 больных РМЖ выполня-

лось двойное сопоставление распределения генотипов в казахской популяции с данными, имеющимися в международных базах, и результатами исследований эффективности и токсичности, проводимых по утвержденным международным протоколам химиотерапии, с выявлением также ожидаемых ассоциативных реакций организма после воздействия определенных химиопрепаратов. Результаты генотипирования периферической крови 703 пациенток с РМЖ в казахской популяции методом GWAS представлены на рис. 1–18 с описанием распределения генотипов (полиморфизма генов), ассоциированных с различными ответными реакциями организма на химиотерапию. После каждого рисунка приведен анализ ожидаемой эффективности и вероятности рисков проявления лекарственной токсичности различных химиопрепаратов в зависимости от механизма действия препарата в сопоставлении с другими данными, имеющимися в международных базах [12–27]. Дальнейший этап исследований был нацелен на решение следующей задачи: при обнаружении отдельных генетических вариантов полиморфизмов генов у 574 больных РМЖ клиницистам предлагался индивидуализированный подход к выбору схем химиотерапии согласно нашим рекомендациям. Результаты лечения остальных 574 больных РМЖ будут представлены в следующих публикациях после завершения курсов химиотерапии.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801159 (ассоциированный ген – *DPYD*) приведено на рис. 1.

Дигидропиримидиндегидрогеназа (*DPYD*) является важным геном пути метаболизма пиримидина и участвует в фармакогеномике фторпиримидиновых препаратов.

Распределение подтипов рака молочной железы по результатам иммуногистохимического анализа в зависимости от возрастных групп у больных РМЖ, n (%)

Distribution of breast cancer types according to the results of immunohistochemical analysis depending on age groups in breast cancer patients, n (%)

Возрастная группа, лет Age group, years	Всего пациенток Total number of patients	Число пациенток с результатами иммуногистохимического анализа Number of patients with immunohistochemical analysis results	Люминальный подтип А Luminal type A	Люминальный В подтип без гиперэкспрессии HER2 Luminal type B without HER2 overexpression	Люминальный подтип В с гиперэкспрессией HER2 Luminal type B with HER2 overexpression	HER2-положительный подтип HER2 positive type	Трижды негативный подтип Triple negative type	p
16–35	69	68	14 (20,6)	14 (20,6)	16 (23,5)	8 (11,8)	16 (23,5)	0,001
36–50	549	534	100 (18,7)	203 (38,0)	85 (15,9)	69 (12,9)	77 (14,4)	0,003
51–60	637	637	146 (22,9)	270 (42,4)	82 (12,8)	75 (11,8)	64 (10,1)	0,003
61–80+	22	5	1 (20,0)	2 (40,0)	—	1 (20,0)	1 (20,0)	0,003
Всего Total	1277	1244	261	489	183	153	158	—

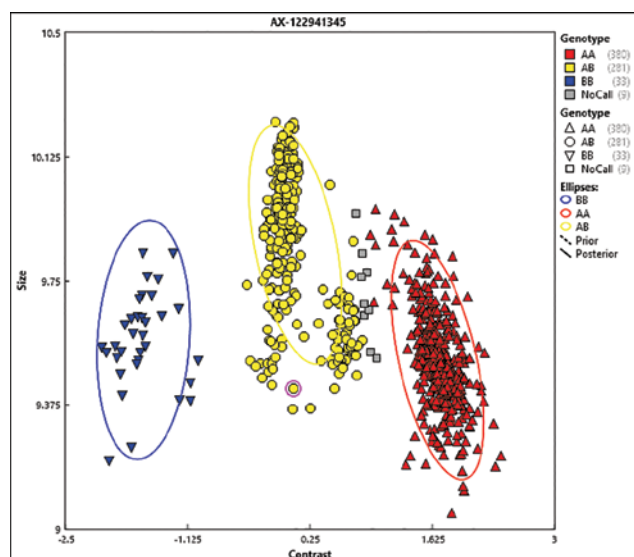


Рис. 1. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801159 (ассоциированный ген – *DPYD*) (T//C, A = T, B = C)

Fig. 1. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1801159 (associated gene – *DPYD*) (T//C, A = T, B = C)

Аллель С не связан с риском развития лекарственной токсичности при лечении капецитабином пациенток с РМЖ по сравнению с аллелем Т.

Аллель С связан с повышенной вероятностью развития лекарственной токсичности при лечении фторурацилом у больных с различными новообразованиями (в том числе РМЖ) по сравнению с аллелем Т.

Генотип ТТ не связан с повышенным риском развития нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом у больных РМЖ по сравнению с генотипами СС + СТ.

Генотип СС не ассоциирован со сниженной каталитической активностью *DPYD* по сравнению с генотипом ТТ.

Аллель С связан с повышенным риском развития диареи из-за капецитабина у больных РМЖ по сравнению с аллелем Т.

Генотип СС связан с повышенной вероятностью развития лейкопении при лечении фторурацилом у больных со злокачественными новообразованиями по сравнению с генотипом ТТ.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип ТТ, что подразумевает сниженную каталитическую активность *DPYD*. Пациентки, которые лечатся капецитабином или препаратами на основе фторпиримидина, могут иметь измененный риск лекарственной токсичности.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801133 (ассоциированный ген – *MTHFR*) приведено на рис. 2.

Пациентки с генотипом АА по сравнению с пациентками с генотипом АГ или ГГ могут иметь повышенный риск развития лекарственной токсичности

при применении препаратов платины в противоопухолевом лечении.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип ГГ, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньший риск развития лекарственной токсичности при лечении препаратами платины.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1695 (ассоциированный ген – *GSTP1*) приведено на рис. 3.

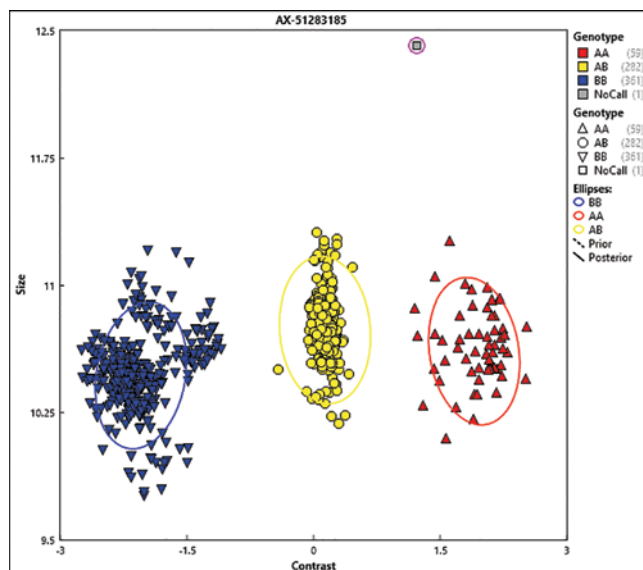


Рис. 2. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801133 (ассоциированный ген – *MTHFR*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 2. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1801133 (associated gene – *MTHFR*) (A//G, A = A, B = G)

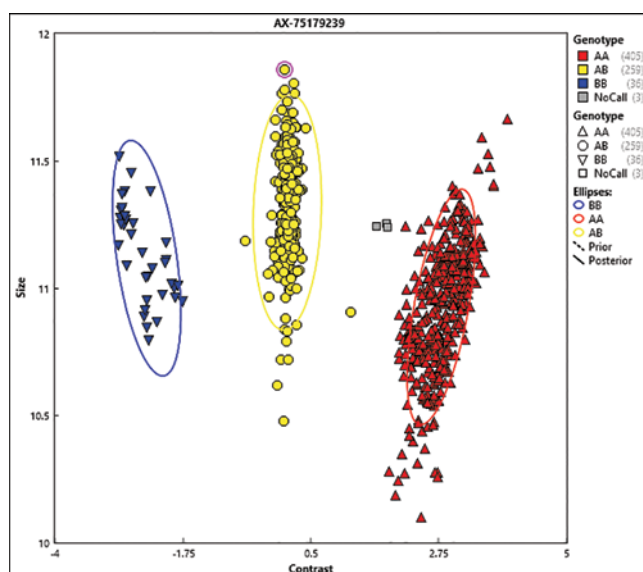


Рис. 3. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1695 (ассоциированный ген – *GSTP1*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 3. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1695 (associated gene – *GSTP1*) (A//G, A = A, B = G)

Пациентки с РМЖ и генотипом rs1695 AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG.

В настоящее время нет доступных доказательств связи между генотипом rs1695 AG и риском развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином. Однако пациентки с РМЖ и генотипом AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AA, это подразумевает, что больные могут подвергаться повышенному риску развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1045642 (ассоциированный ген — *ABCB1*) приведено на рис. 4.

Женщины с генотипом AG и РМЖ могут иметь повышенный риск рецидива заболевания при лечении тамоксифеном по сравнению с пациентками с генотипом AA или GG.

Пациентки с генотипом AA и РМЖ могут иметь меньший риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом GG.

Пациентки с генотипом GG и РМЖ могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом AA или AG.

Имеющиеся в настоящее время доказательные базы свидетельствуют об отсутствии значимой связи между реакцией на доцетаксел и паклитаксел и генотипами rs1045642 AA, rs1045642 AG, rs1045642 GG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AG, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск рецидива заболевания при лечении тамоксифеном и меньший риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC).

Распределение генотипов в казахской популяции по rs2032582 (ассоциированный ген — *ABCB1*) приведено на рис. 5. rs2032582 является триаллельным snp.

Пациентки с генотипом TT, AT или AA могут иметь повышенный ответ на паклитаксел по сравнению с пациентками с другими генотипами.

Пациентки с генотипом CA или CT могут иметь повышенный ответ на паклитаксел по сравнению с генотипом CC, но достаточно низкий ответ по сравнению с ответом пациенток, имеющих другие генотипы.

Пациентки с генотипом TT, AT или AA чаще всего имеют повышенный ответ на паклитаксел по сравнению с пациентками с другими генотипами.

Пациентки с генотипами AA и AC чаще имеют сниженный метаболизм доксорубина при заболевании РМЖ по сравнению с пациентками с генотипом CC.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AC, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный ответ на паклитаксел по сравнению с генотипом CC, но сниженный ответ по сравнению с пациентками с другими генотипами,

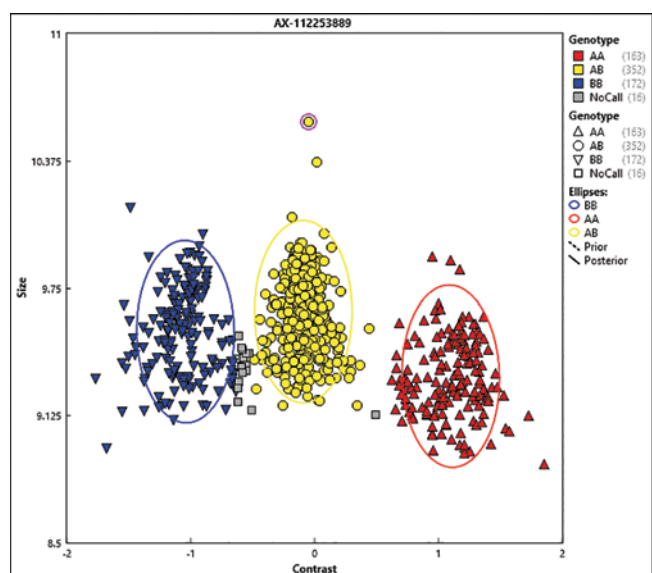


Рис. 4. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1045642 (ассоциированный ген — *ABCB1*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 4. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1045642 (associated gene — *ABCB1*) (A/G, A = A, B = G)

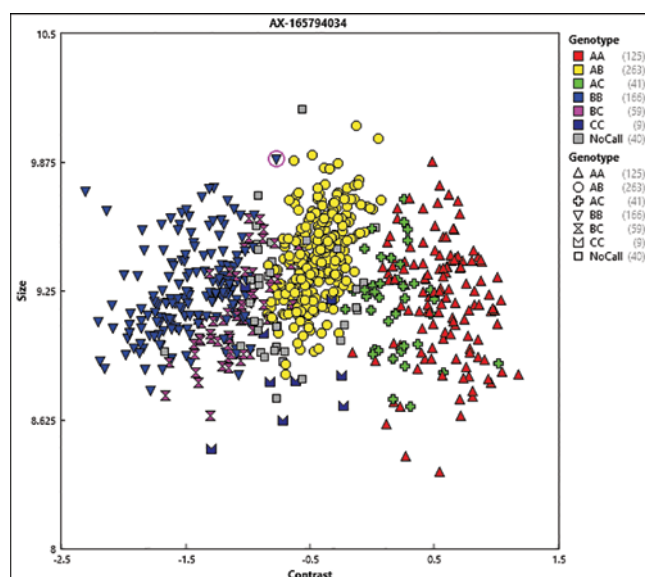


Рис. 5. Распределение генотипов в казахской популяции по rs2032582 (ассоциированный ген — *ABCB1*) (A/C/T, A = A, B = C (//T))

Fig. 5. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs2032582 (associated gene — *ABCB1*) (A/C/T, A = A, B = C (//T))

а также могут иметь сниженный метаболизм доксорубина при заболевании РМЖ по сравнению с пациентками с генотипом СС.

Пациентки с РМЖ, имеющие генотип СС, получавшие лечение эверолимусом, могут иметь меньшую вероятность развития лимфопении по сравнению с пациентками с генотипами АА и АС.

В выборке казахской популяции преобладают генотипы АС, это подразумевает, что пациентки, получающие лечение эверолимусом, могут иметь повышенную вероятность развития лимфопении по сравнению с пациентками с генотипом СС и пониженную вероятность по сравнению с пациентками, имеющими генотип АА.

Женщины в постменопаузе с положительным по гормональным рецепторам (HR+) РМЖ (наиболее распространенная форма – 80 % случаев) и генотипом АА могут иметь повышенные концентрации анастрозола в плазме по сравнению с женщинами с генотипом АС или СС.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1128503 (ассоциированный ген – *ABCB1*) приведено на рис. 6.

У пациенток с генотипом rs1128503 АА по сравнению с пациентками с генотипами АГ или ГГ может наблюдаться периферическая невропатия повышенной тяжести при лечении паклитакселом.

Так как в казахской популяции чаще преобладают генотипы АС, подразумевается, что при лечении паклитакселом у этих пациенток может наблюдаться периферическая невропатия меньшей тяжести по сравнению с пациентками с генотипом АА.

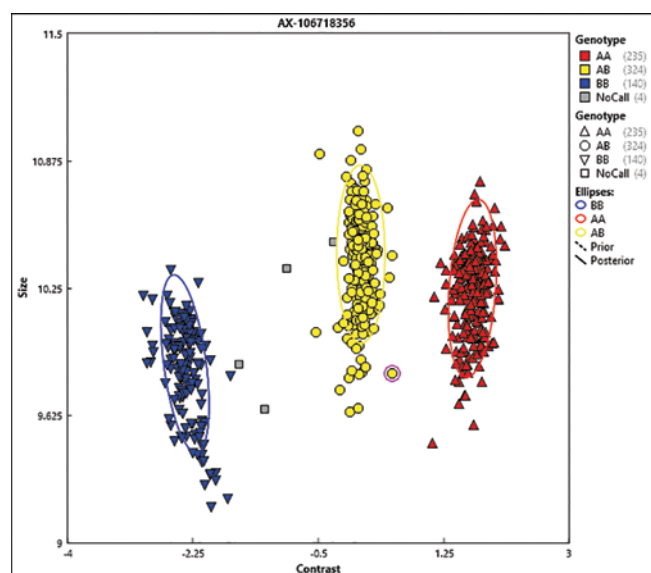


Рис. 6. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1128503 (ассоциированный ген – *ABCB1*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 6. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1128503 (associated gene – *ABCB1*) (A//G, A = A, B = G)

Пациентки с РМЖ, имеющие генотип АА, могут испытывать усиленное действие типифарниба по сравнению с пациентками, имеющими генотип АГ или ГГ.

При генотипе АГ предполагается, что пациентки могут иметь меньшую эффективность от типифарниба по сравнению с пациентками, имеющими генотип АА.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs2273697 (ассоциированный ген – *ABCC2*) приведено на рис. 7.

Пациентки с генотипом ГГ и РМЖ могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом АА или АГ.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип ГГ, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC).

Распределение генотипов в казахской популяции по rs717620 (ассоциированный ген – *ABCC2*) приведено на рис. 8.

Пациентки РМЖ с генотипом СТ могут иметь более высокую безрецидивную выживаемость при лечении тамоксифеном по сравнению с пациентками с генотипом СС.

Пациентки с генотипом ТТ не были включены в анализ связи между генотипом и безрецидивной выживаемостью в ответ на лечение тамоксифеном у пациенток с новообразованиями молочной железы.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы СС, это подразумевает, что

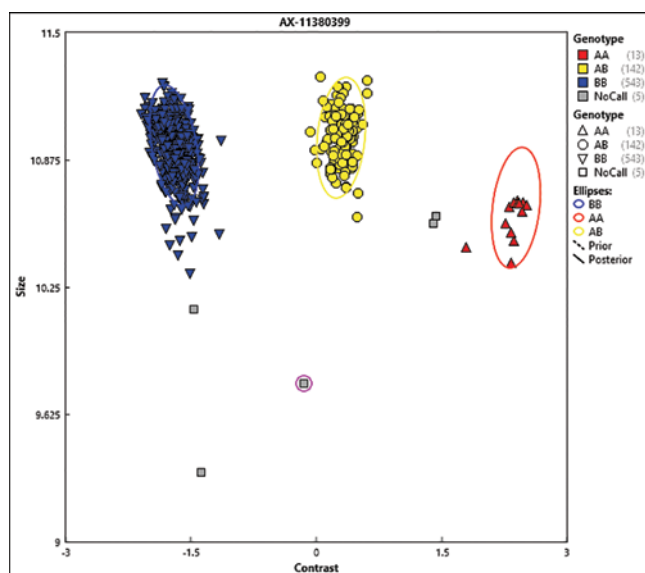


Рис. 7. Распределение генотипов в казахской популяции по rs2273697 (ассоциированный ген – *ABCC2*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 7. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs2273697 (associated gene – *ABCC2*) (A//G, A = A, B = G)

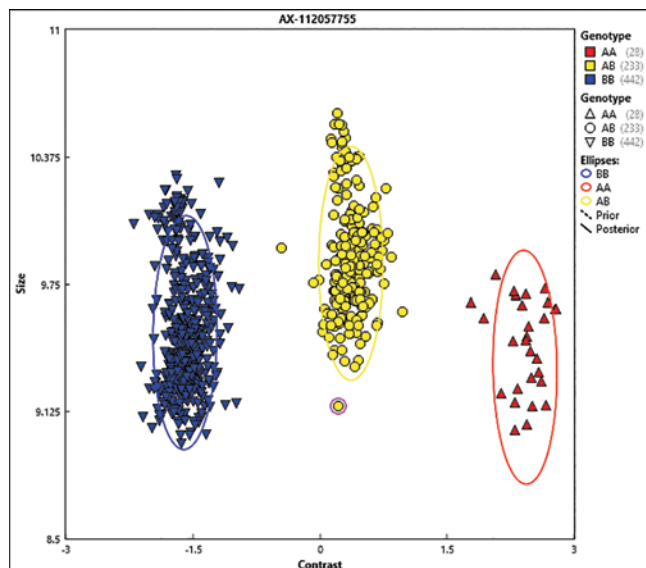


Рис. 8. Распределение генотипов в казахской популяции по rs717620 (ассоциированный ген – *ABCC2*) (T//C, A = T, B = C)

Fig. 8. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs717620 (associated gene – *ABCC2*) (T//C, A = T, B = C)

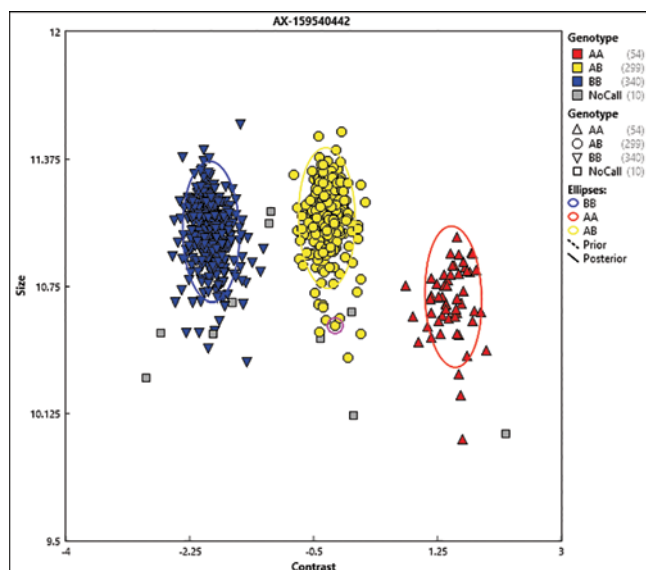


Рис. 9. Распределение генотипов в казахской популяции по rs3740066 (ассоциированный ген – *ABCC2*) (T//C, A = T, B = C)

Fig. 9. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs3740066 (associated gene – *ABCC2*) (T//C, A = T, B = C)

пациентки могут иметь более низкую безрецидивную выживаемость при лечении тамоксифеном по сравнению с пациентками с генотипом СТ.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs3740066 (ассоциированный ген – *ABCC2*) приведено на рис. 9.

Пациентки с РМЖ с генотипом СС могут иметь меньший риск развития тошноты и нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином

и фторурацилом (режим FAC) в сравнении с пациентками с РМЖ, имеющими генотипы СТ или ТТ.

Так как в казахской популяции пациенток с РМЖ преобладают генотипы СС, можно предположить, что для них характерен меньший риск развития тошноты и нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) в сравнении с пациентками, имеющими генотип СТ или ТТ.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs2231142 (ассоциированный ген – *ABCG2*) приведено на рис. 10.

Пациентки с РМЖ с генотипом GT могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом GG. В анализ не включали пациенток с генотипом ТТ (были единичные больные).

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип GG, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньший риск развития тошноты и нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом СТ или ТТ.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs714368 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) приведено на рис. 11.

Пациентки с РМЖ с генотипом GG могут иметь повышенное действие доксорубицина и его метаболита доксорубинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип AG или AA.

В выборке казахской популяции преобладают генотипы AG, это подразумевает, что пациентки могут

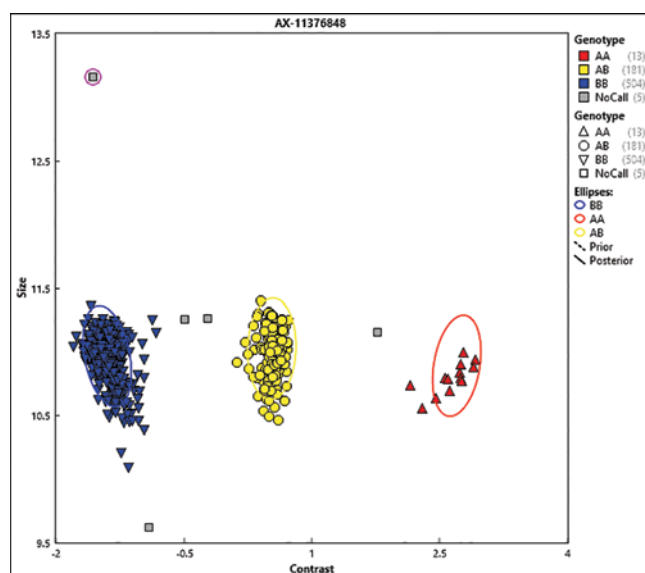


Рис. 10. Распределение генотипов в казахской популяции по rs2231142 (ассоциированный ген – *ABCG2*) (T//G, A = T, B = G)

Fig. 10. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs2231142 (associated gene – *ABCG2*) (T//G, A = T, B = G)

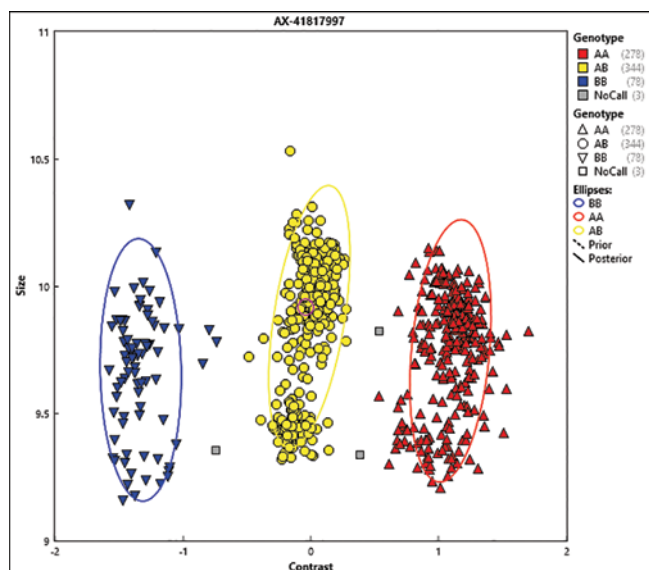


Рис. 11. Распределение генотипов в казахской популяции по rs714368 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 11. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs714368 (associated gene – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

иметь меньшую экспозицию доксорубина и его метаболита доксорубинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип GG.

Пациентки с генотипом AA могут иметь меньший риск развития тошноты, но повышенную вероятность необходимости уменьшения дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом по сравнению с пациентками с генотипом GG или AG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AG, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск тошноты, но меньшую вероятность задержки дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом по сравнению с пациентками с генотипом AA.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs12210538 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) приведено на рис. 12.

Пациентки с РМЖ с генотипом GG могут иметь повышенную вероятность развития лекарственной токсичности при лечении циклофосфамидом и доксорубицином по сравнению с пациентками, имеющими генотип AA или AG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AA, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньшую вероятность развития лекарственной токсичности при лечении циклофосфамидом и доксорубицином у женщин с новообразованиями молочной железы по сравнению с пациентками, имеющими генотип AG или GG.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs6907567 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) приведено на рис. 13.

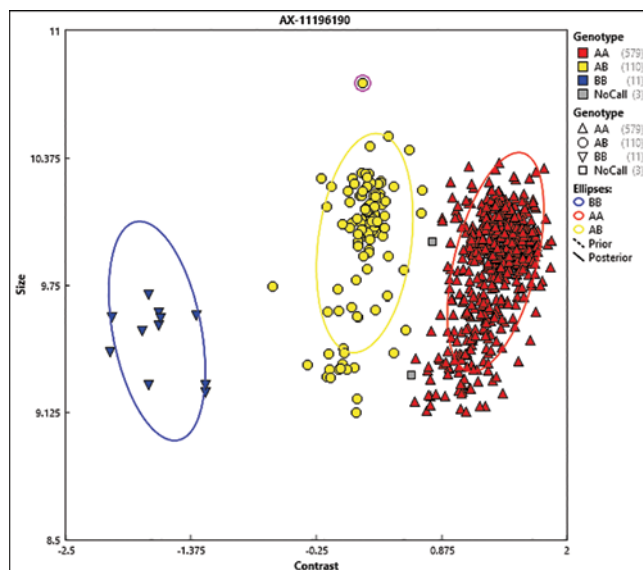


Рис. 12. Распределение генотипов в казахской популяции по rs12210538 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 12. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs12210538 (associated gene – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

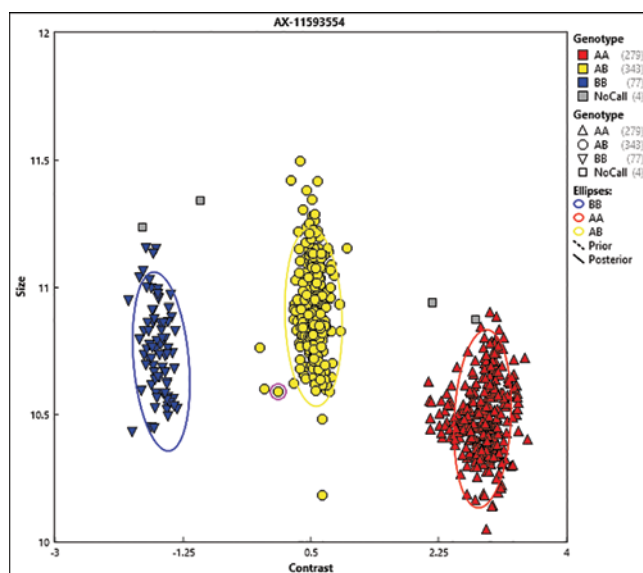


Рис. 13. Распределение генотипов в казахской популяции по rs6907567 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 13. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs6907567 (associated gene – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Пациентки с генотипом AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении и повышенную вероятность вынужденной задержки введения дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом по сравнению с пациентками с генотипами AG и GG.

Так как у пациентов с РМЖ в казахской популяции преобладают генотипы AG, подразумевается, что у них может быть меньший риск развития нейтропении и меньшая вероятность вынужденной задержки

введения дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом по сравнению с пациентками, имеющими генотип AA.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs723685 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) приведено на рис. 14.

Пациентки с РМЖ с генотипом AA могут иметь повышенную вероятность вынужденной задержки получения дозы препарата при лечении циклофосфамидом и доксорубицином по сравнению с пациентками, имеющими генотип GG или AG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AA, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенную вероятность задержки дозы при лечении циклофосфамидом и доксорубицином у женщин с новообразованиями молочной железы по сравнению с пациентками с генотипом GG или AG.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs2228100 (ассоциированный ген – *ALDH3A1*) приведено на рис. 15.

Пациентки с РМЖ с генотипом CC могут иметь меньший риск развития анемии и лейкопении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками, имеющими генотип CG или GG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип CG, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития анемии и лейкопении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками, имеющими генотип CC.

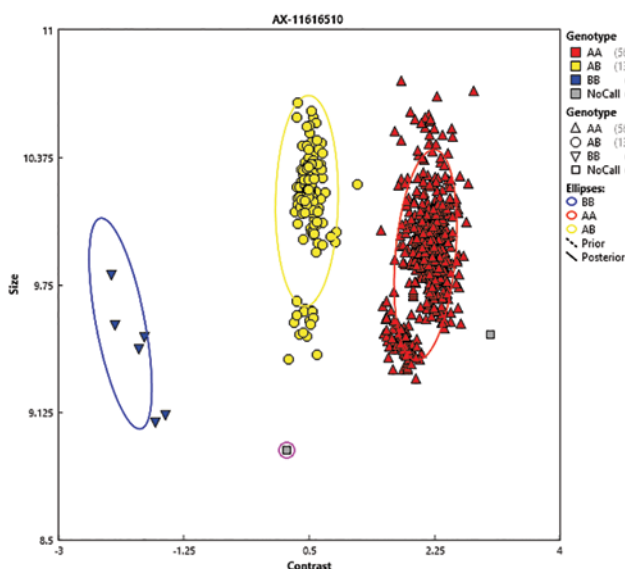


Рис. 14. Распределение генотипов в казахской популяции по rs723685 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 14. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs723685 (associated gene – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

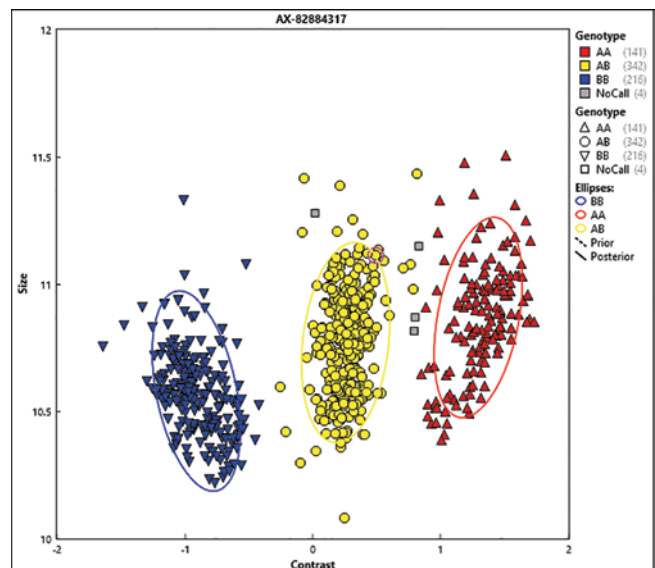


Рис. 15. Распределение генотипов в казахской популяции по rs2228100 (ассоциированный ген – *ALDH3A1*) (C/G, A = C, B = G)

Fig. 15. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs2228100 (associated gene – *ALDH3A1*) (C/G, A = C, B = G)

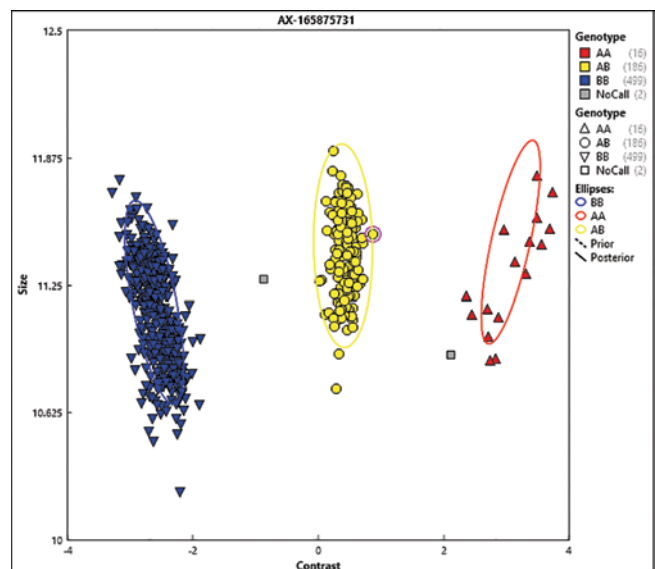


Рис. 16. Распределение генотипов в казахской популяции по rs20572 (ассоциированный ген – *CBR1*) (T/C, A = T, B = C)

Fig. 16. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs20572 (associated gene – *CBR1*) (T/C, A = T, B = C)

Распределение генотипов в казахской популяции по rs20572 (ассоциированный ген – *CBR1*) приведено на рис. 16.

У пациенток с РМЖ с генотипом CC может быть повышенный клиренс доксорубина при сниженной экспозиции доксорубина и его метаболита доксорубинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип CT.

Пациентки с РМЖ с генотипом TT могут иметь сходные уровни клиренса доксорубина, экспозиции

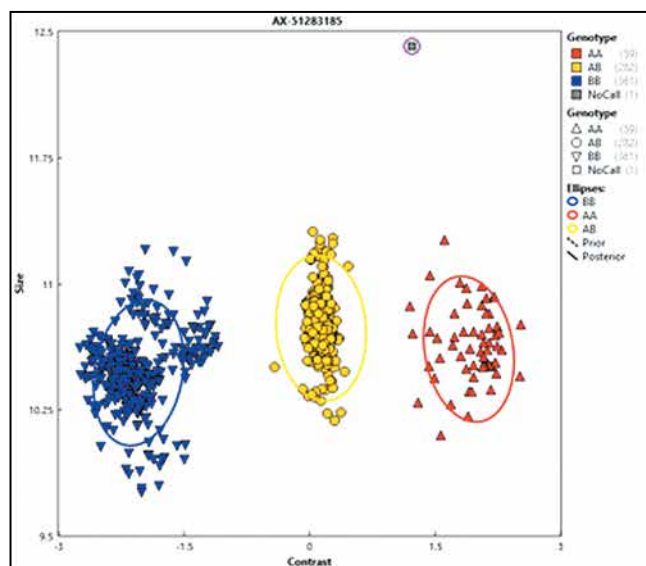


Рис. 17. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801133 (ассоциированный ген – *MTHFR*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 17. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1801133 (associated gene – *MTHFR*) (A//G, A = A, B = G)

доксорубицина и его метаболита доксорубицинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип CC или CT.

Пациентки с РМЖ с генотипом TT могут иметь повышенный риск рвоты при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками, имеющими генотип CC или CT.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы CC, это подразумевает, что у пациенток могут быть повышенный клиренс доксорубицина, сниженная экспозиция доксорубицина и его метаболита доксорубицинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип CT. Кроме того, пациентки с генотипом CC могут иметь меньший риск развития рвоты при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками, имеющими генотип TT.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801133 (ассоциированный ген – *MTHFR*) приведено на рис. 17.

Пациентки с РМЖ с генотипом AA могут иметь повышенный риск развития лекарственной токсичности при лечении препаратами платины по сравнению с пациентками с генотипом AG или GG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип GG, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньший риск лекарственной токсичности при лечении препаратами платины по сравнению с пациентками, имеющими генотип AA.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1695 (ассоциированный ген – *GSTP1*) приведено на рис. 18.

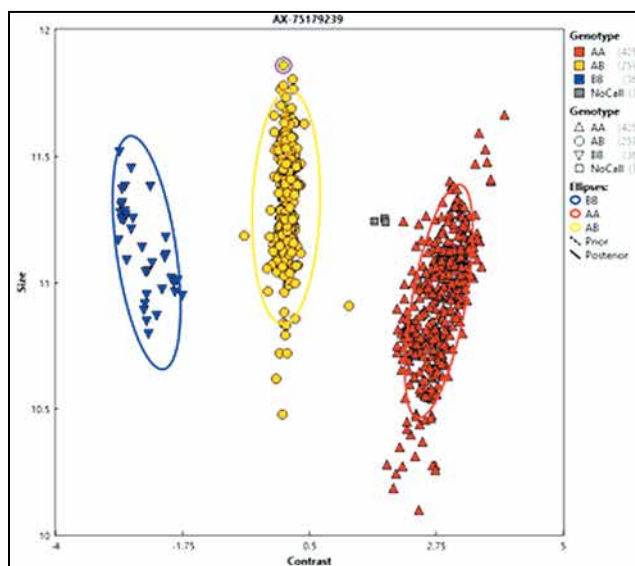


Рис. 18. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1695 (ассоциированный ген – *GSTP1*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 18. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1695 (associated gene – *GSTP1*) (A//G, A = A, B = G)

Пациентки с РМЖ и генотипом rs1695 AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG. В настоящее время нет доступных доказательств связи между генотипом rs1695 AG и риском развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином.

Так как в выборке больных РМЖ казахской популяции преобладают генотипы rs1695 AA, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG.

Обсуждение

Согласно полученным результатам GWAS образцов крови 1277 больных РМЖ казахской популяции, в результате которых были определены полиморфизмы, и данным международных исследований, зафиксированным в международных базах [12–27], авторами предложены рекомендации при выполнении назначений системной терапии в зависимости от генотипических особенностей каждой пациентки:

1. Ген *DPYD* (полиморфизм rs1801159) и капецитабин: пациентки с генотипом TT могут иметь сниженную каталитическую активность *DPYD*, что может повысить риск лекарственной токсичности при лечении капецитабином. Для этой группы пациенток важны тщательное наблюдение за состоянием здоровья и возможное корректирование дозы капецитабина с учетом риска.

2. Ген *GSTP1* (полиморфизм rs1695) и циклофосфамид, эпирубицин: пациентки с генотипом AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином. Для этой группы пациенток могут потребоваться более тщательное мониторирование состояния крови и возможное корректирование лечения для предотвращения нежелательных побочных эффектов.
3. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs1045642) и тамоксифен: пациентки с генотипом AG могут иметь повышенный риск рецидива РМЖ при лечении тамоксифеном. Это может потребовать более интенсивного медицинского наблюдения и, возможно, альтернативного лечения для уменьшения риска.
4. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs2032582) и паклитаксел, доксорубин: пациентки с генотипом AC могут иметь повышенный ответ на паклитаксел, но сниженный ответ на доксорубин. Это может повлиять на выбор оптимальной комбинации лечения и дозы для каждой пациентки с новообразованиями молочной железы.
5. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs2032582) и эверолимус: пациентки с генотипом AC, получающие лечение эверолимусом, могут иметь повышенную вероятность развития лимфопении. Врачи должны учитывать этот риск при назначении и мониторинге лечения.
6. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs2032582) и анастрозол: женщины в постменопаузе с генотипом AC могут иметь пониженные концентрации анастрозола в плазме, что может повлиять на эффективность лечения РМЖ. Врачи могут рассмотреть альтернативные схемы лечения или дозы для пациенток с этим генотипом.
7. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs1128503) и паклитаксел: пациентки с генотипом AG могут иметь меньшую экспозицию к типифарнибу по сравнению с пациентками с генотипом AA. Врачи должны учитывать этот факт при назначении и мониторинге лечения паклитакселом и, возможно, рассматривать корректировку дозы для оптимизации лечения.
8. Ген *ABCC2* (полиморфизм rs2273697) и циклофосфамид, доксорубин или фторурацил: пациентки с генотипом GG могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубином или фторурацилом (режим FAC). Врачи могут учесть это при назначении лечения и регулярно мониторировать состояние крови пациентки для своевременной коррекции.
9. Ген *ABCC2* (полиморфизм rs717620) и тамоксифен: пациентки с генотипом CC могут иметь более низкую безрецидивную выживаемость при лечении тамоксифеном по сравнению с пациентками с генотипом CT. Это может влиять на выбор лечения и необходимость более интенсивного медицинского наблюдения.
10. Ген *ABCC2* (полиморфизм rs3740066) и циклофосфамид, доксорубин или фторурацил: пациентки с генотипом GG могут иметь меньший риск развития тошноты и нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубином или фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом CT или TT. Это может помочь уменьшить нежелательные побочные эффекты при лечении.
11. Ген *SLC22A16* (полиморфизм rs714368) и доксорубин или доксорубинол: пациентки с генотипом AG могут иметь меньшую экспозицию к доксорубину и его метаболиту доксорубинолу по сравнению с пациентками с генотипом GG. Это может повлиять на эффективность лечения и может потребовать корректировки дозы.
12. Ген *SLC22A16* (полиморфизм rs12210538) и циклофосфамид или доксорубин: пациентки с генотипом AA могут иметь меньшую вероятность развития лекарственной токсичности при лечении циклофосфамидом и доксорубином у женщин с новообразованиями молочной железы по сравнению с пациентками с генотипами AG и GG. Это может быть положительным фактором для выбора оптимального лечения.
13. Ген *SLC22A16* (полиморфизм rs714368) и циклофосфамид, доксорубин или фторурацил: пациентки с генотипом AG могут иметь меньший риск развития нейтропении и меньшую вероятность задержки введения дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубином или фторурацилом по сравнению с пациентками с генотипами AA. Это может помочь в улучшении безопасности и эффективности лечения.
14. Ген *SLC22A16* (полиморфизм rs723685) и циклофосфамид или доксорубин: пациентки с генотипом AA могут иметь повышенную вероятность задержки дозы при лечении циклофосфамидом и доксорубином новообразований молочной железы по сравнению с пациентками с генотипом GG или AG. Врачи могут учитывать этот факт при выборе дозы и медицинском наблюдении.
15. Ген *ALDH3A1* (полиморфизм rs2228100) и циклофосфан, доксорубин или фторурацил: в выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип CG, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития анемии и лейкопении при лечении циклофосфамидом, доксорубином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом CC.
16. Ген *CBR1* (полиморфизм rs20572) и доксорубин или доксорубинол: в выборке пациенток с РМЖ

казахской популяции преобладает генотип СС, это подразумевает, что у пациенток может быть: 1) повышенный клиренс доксорубина; 2) сниженная экспозиция доксорубина и его метаболита доксорубинола по сравнению с пациентками с генотипом СТ; кроме того, пациентки могут иметь меньший риск развития рвоты при лечении циклофосфамидом, доксорубином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом ТТ.

17. Ген *MTHFR* (полиморфизм rs1801133) и цисплатин, оксалиплатин или соединения платины: в выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип GG, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньший риск развития лекарственной токсичности при лечении препаратами платины по сравнению с пациентками с генотипом AA.
18. Ген *GSTP1* (полиморфизм rs1695) и циклофосфан и эпирубицин: в выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип AA, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG.

Выводы

Учитывая статистические различия между условно здоровыми лицами и пациентками с РМЖ в результатах NGS при определении полиморфизма генов и анализа их ассоциаций с эффективностью лекарственной противоопухолевой терапии, можно предположить клиническую значимость определенных генотипов в качестве диагностических биомаркеров у пациенток с РМЖ.

Полученные данные анализа ассоциаций эффективности неoadъювантной химиотерапии (отдельных ее составляющих согласно схемам химиотерапии) и отдельных полиморфизмов генов в последующем лягут в основу разработки рекомендаций по внесению изменений в клиническую практику Республики Казахстан с целью использования в профилактических мероприятиях и фармакотерапии генетической предрасположенности к развитию заболеваний и эффективности препаратов.

Представленное исследование уникально в силу открытия перспективы дальнейшего выделения генетических биомаркеров, используемых в роли групповых факторов, позволяющих улучшить раннюю диагностику РМЖ, прогнозировать его течение, координировать лечебный процесс, контролировать вероятность рецидивирования злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Рак молочной железы: информационный бюллетень. Доступно по: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>. World Health Organization (WHO). Breast Cancer: Fact Sheet. Available at: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>. (In Russ.)
2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы). Под ред. Д.Р. Кайдаровой и др. Алматы, 2023. 430 с. DOI: 10.52532/1-09-2023-1-430
Indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan for 2022 (statistical and analytical materials). Ed. by D.R. Kaydarova et al. Almaty, 2023. 430 p. (In Russ.). DOI: 10.52532/1-09-2023-1-430
3. Michailidou K., Beesley J., Lindstrom S. et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet* 2015;47(4):373–80. DOI: 10.1038/ng.3242
4. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S. et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 2021;59:1–21. DOI: 10.1038/s43586-021-00056-9
5. Purcell S., Cherny S.S., Sham P.C. Genetic Power Calculator: Design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 2003;19:149–50.
6. Vanderpuye V., Grover S., Hammad N. et al. An update on the management of breast cancer in Africa. *Infect Agent Cancer* 2017;12:13.
7. Twahir M., Oyeseun R., Yarney J. et al. Real-world challenges for patients with breast cancer in sub-Saharan Africa: A retrospective observational study of access to care in Ghana, Kenya and Nigeria. *BMJ Open* 2021;11(3):e041900.
8. Helland T., Alsomairi S., Lin C. et al. Generating a precision endoxifen prediction algorithm to advance personalized tamoxifen treatment in patients with breast cancer. *J Pers Med* 2021;11(3):201.
9. Гончарова Т.Г., Омарбаева Н.А., Кайдарова Д.Р. и др. Особенности метилирования CpG-сайтов некоторых генов Т-лимфоцитов периферической крови пациентов с РМЖ до и после лечения. *Успехи молекулярной онкологии* 2023;2(10):90–9. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-90-99
Goncharova T.G., Omarbaeva N.A., Kaidarova D.R. et al. Features of methylation of CpG sites of some genes of T-lymphocytes of peripheral blood of patients with breast cancer before and after treatment. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;2(10):90–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-90-99
10. Zhunussova G., Omarbayeva N., Kaidarova D. et al. Determination of genetic predisposition to early breast cancer in women of Kazakh ethnicity. *Oncotarget* 2023;14:860–77. DOI: 10.18632/oncotarget.28518
11. Кайдарова Д.Р., Омарбаева Н.А., Омаров Д.М. и др. Полногеномное ассоциативное исследование при раке молочной железы: Обзор литературы. *Онкология и радиология Казахстана* 2023;3(69):72–8. DOI: 10.52532/2521-6414-2023-3-69-72-78
Kaydarova D.R., Omarbaeva N.A., Omarov D.M. et al. Genome-wide association study in breast cancer: Literature review. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana = Oncology and Radiology of Kazakhstan* 2023;3(69):72–8. (In Russ.). DOI: 10.52532/2521-6414-2023-3-69-72-78
12. PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org/>.
13. Sugishita M., Imai T., Kikumori T. et al. Pharmacogenetic association between *GSTP1* genetic polymorphism and febrile

- neutropenia in Japanese patients with early breast cancer. *Breast Cancer* 2016;23(2):195–201. DOI: 10.1007/s12282-014-0547-x
14. Tecza K., Pamula-Pilat J., Lanuszevska J. et al. Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients. *Oncotarget* 2018;9(10):9114–36. DOI: 10.18632/oncotarget.24148
 15. Bray J., Sludden J., Griffin M. et al. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer* 2010;102(6):1003–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605587
 16. Faraji A., Reza Dehghan Manshadi H., Mobaraki M. et al. Association of *ABCB1* and *SLC22A16* gene polymorphisms with incidence of doxorubicin-induced febrile neutropenia: A survey of Iranian breast cancer patients. *PloS One* 2016;11(12):e0168519. DOI: 10.1371/journal.pone.0168519
 17. Lal S., Sandanaraj E., Wan Wong Z. et al. CBR1 and CBR3 pharmacogenetics and their influence on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer Sci* 2008;99(10):2045–54. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00903.x
 18. Welter D., MacArthur J., Morales J. et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res* 2014;42:1001–6. DOI: 10.1093/nar/gkt1229
 19. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447(7148):1087–93. DOI: 10.1038/nature05887
 20. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A. et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013;45(4):353–61. DOI: 10.1038/ng.2563
 21. Tong C.C., Lam C.W., Lam K.O. et al. A novel *DPYD* variant associated with severe toxicity of fluoropyrimidines: Role of pre-emptive *DPYD* genotype screening. *Front Oncol* 2018;8:279. DOI: 10.3389/fonc.2018.00279
 22. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U. et al. Association between *CYP2D6* polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429–36. DOI: 10.1001/jama.2009.1420
 23. Amstutz U., Henricks L., Offer S. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(2):210–6. DOI: 10.1002/cpt.911
 24. Caudle K.E., Thorn C.F., Klein T. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94(6):640–5. DOI: 10.1038/clpt.2013.172
 25. CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD. Available at: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>.
 26. Zhang H., Li Y.-M., Zhang H., Jin X. *DPYD**5 gene mutation contributes to the reduced *DPYD* enzyme activity and chemotherapeutic toxicity of 5-FU: Results from genotyping study on 75 gastric carcinoma and colon carcinoma patients. *Med Oncol* 2007;24(2):251–8. DOI: 10.1007/BF02698048
 27. Van Kuilenburg A.B., Haasjes J., Richel D. et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: Identification of new mutations in the *DPD* gene. *Clin Cancer Res* 2000;6(12):4705–12.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Т.М. Салиеву, И.Р. Фахрадиеву, З.С. Качиевой за совместные организацию и выполнение генетических исследований.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to T.M. Saliev, I.R. Fakhradiev, and Z.S. Kachieva for the joint organization and implementation of genetic studies.

Вклад авторов

Т.Г. Гончарова: написание статьи, анализ и интерпретация результатов, научное редактирование статьи;
Н.А. Омарбаева, А.Ж. Абдрахманова, К.К. Смагулова, О.В. Шатковская, А.М. Зкрина: сбор клинического материала и клинических данных, анализ клинического материала;
Д.Р. Кайдарова, З.Д. Душимова, О.В. Шатковская: идея, организация исследования, разработка концепции;
М.Г. Оразгалиева: сбор и обработка биологического материала, оптимизация генетических методов исследования;
Л.А. Малышева: редактирование статьи.

Authors' contributions

T.G. Goncharova: writing the article, analysis and interpretation of the results, scientific editing of the article;
N.A. Omarbaeva, A.Zh. Abdrakhmanova, K.K. Smagulova, O.V. Shatkovskaya, A.M. Zkrina: collection of clinical material and clinical data, analysis of clinical material;
D.R. Kaydarova, Z.D. Dushimova, O.V. Shatkovskaya: idea, research organization, concept development;
M.G. Orazgalieva: collection and processing of biological material, optimization of research methods;
L.A. Malysheva: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Г. Гончарова / T.G. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0003-2524-8750>
Н.А. Омарбаева / N.A. Omarbaeva: <https://orcid.org/0000-0003-0986-1328>
Д.Р. Кайдарова / D.R. Kaydarova: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>
А.Ж. Абдрахманова / A.Zh. Abdrakhmanova: <https://orcid.org/0000-0003-0986-1328>
К.К. Смагулова / K.K. Smagulova: <https://orcid.org/0000-0002-1647-85811>
М.Г. Оразгалиева / M.G. Orazgalieva: <https://orcid.org/0000-0001-8191-2068>
О.В. Шатковская / O.V. Shatkovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6085-2780>
Л.А. Малышева / L.A. Malysheva: <https://orcid.org/0000-0003-4599-4048>
А.М. Зкрина / A.M. Zkrina: <https://orcid.org/0009-0009-0830-5363>
З.Д. Душимова / Z.D. Dushimova: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4246>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетных тем Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями» и Министерства здравоохранения Республики Казахстан OR12165486 «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан».

Funding. The work was carried out within the framework of the budget topics of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan “Development and implementation of diagnostic models, treatment and rehabilitation techniques for cancer patients” and the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan OR12165486 “National program for the implementation of personalized and preventive medicine in the Republic of Kazakhstan”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (протокол № 7 от 16.05.2024) и НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол № 12 (118) от 28.09.2021). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the study was approved by the local ethical committees of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (protocol No. 7 dated 16.05.2024), and S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (protocol No. 12 (118) dated 28.09.2021). All patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-48-54>



Мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы в Красноярском крае

А.В. Зюзюкина^{1,2}, Е.Ю. Якунина², В.И. Бородулина¹, Л.А. Васильевская¹, Е.В. Слепов²,
В.А. Комиссарова^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}

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

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

Контакты: Алена Владимировна Зюзюкина alena-vz@mail.ru

Цель исследования – определить популяционные особенности мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы (РМЖ) в Красноярском крае.

Материалы и методы. В исследование включено 140 больных РМЖ с определенным статусом мутации гена *PIK3CA*, наблюдающихся на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Определение мутаций гена *PIK3CA* (экзоны 2, 5, 8, 10 и 21) проводили с использованием лабораторных наборов на оборудовании компании Roche (Германия), статистическую обработку полученных данных – с использованием программных продуктов Microsoft Excel и Statistica 12. Оценку фактора влияния на безрецидивную и общую выживаемость выполняли путем построения и сравнения кривых Каплана–Мейера. Статистически значимым считали результат при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и выводы. Общая частота встречаемости мутации гена *PIK3CA* составила 38,6 %. Наиболее распространенными мутациями являются H1047X (55,4 %) в 21-м экзоне и E545K (27,8 %) в 10-м экзоне. Медиана возраста больных РМЖ с определенным статусом мутации в гене *PIK3CA* составила 58,9 [49,0; 67,0] года, медиана времени до рецидива или прогрессирования – 62,2 [27,0; 84,0] мес. Статистически значимых различий в показателях безрецидивной выживаемости при наличии и отсутствии мутации не обнаружено ($p = 0,8$). Показано влияние мутации *PIK3CA* на снижение показателей общей выживаемости ($p = 0,047$) у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Якунина Е.Ю., Бородулина В.И. и др. Мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы в Красноярском крае. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):48–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-48-54>

Mutations of the *PIK3CA* gene in patients with breast cancer in the Krasnoyarsk region

A.V. Zyuzukina^{1,2}, E.Yu. Yakunina², L.A. Vasilovskaya¹, V.I. Borodulina¹, E.V. Slepov², V.A. Komissarova^{1,2}, R.A. Zukov^{1,2}

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

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

Contacts: Alena Vladimirovna Zyuzukina alena-vz@mail.ru

Aim. To identify population characteristics of the *PIK3CA* gene mutation among breast cancer patients in the Krasnoyarsk region.

Materials and methods. The study included 140 patients with breast cancer with a certain mutation status of the *PIK3CA* gene, observed at the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky. Determination of *PIK3CA* gene mutations (exons 2, 5, 8, 10 and 21) was carried out using commercial kits on equipment from Roche (Germany). Statistical processing of the obtained data was carried out using Microsoft Excel and Statistica 12 software products. The assessment of the factor of influence on the relapse-free and overall survival was carried out by constructing and comparing Kaplan–Meier curves. The result was considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

Results and conclusion. The overall frequency of occurrence of *PIK3CA* gene mutations is 38.6 %. The most common

mutations are H1047X (55.4 %) in exon 21 and E545K (27.8 %) in exon 10. The median age of breast cancer patients with mutation status in the *PIK3CA* gene was 58.9 [49.0; 67.0] years, median time to relapse or progression was 62.2 [27.0; 84.0] months. There were no statistically significant differences in relapse-free survival between the presence and absence of mutations ($p = 0.8$). The effect of changes in *PIK3CA* on a decrease in overall survival rates ($p = 0.047$) in breast cancer patients was shown.

Keywords: breast cancer, *PIK3CA* mutation, overall survival, relapse-free survival

For citation: Zyzyukina A.V., Yakunina E.Yu., Borodulina V.I. et al. Mutations of the *PIK3CA* gene in patients with breast cancer in the Krasnoyarsk region. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):48–54. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-48-54>

Введение

Современная медицина накопила значительный уровень знаний о молекулярных механизмах, приводящих к возникновению и развитию рака молочной железы (РМЖ). Многие внутриклеточные рецептор-связанные метаболические реакции задействованы в канцерогенезе, однако в исследованиях отмечается модифицированная активность ERBB2-, NF-κB-, а также PI3K/Akt/mTOR-зависимых сигнальных путей [1]. Одной из наиболее перспективных мишеней для таргетного воздействия при лечении РМЖ признан сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR – универсальный каскад передачи внутриклеточных сигналов, задействованный в том числе при блокировании апоптотических процессов, росте и пролиферации клеток [2]. Активация пути PI3K/Akt/mTOR связана с мутацией в гене *PIK3CA*, которая встречается у 30–40 % па-

циентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным РМЖ. Мутации *PIK3CA* являются фактором неблагоприятного прогноза и ассоциируются с сокращением времени до прогрессирования при любом виде терапии, а также с уменьшением общей продолжительности жизни пациентов [3]. По данным клинических исследований, медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с мутацией *PIK3CA*, получающих моноэндокринную терапию или комбинированную эндокринную терапию ингибиторами CDK4/6 или ингибитором mTOR, ниже, чем у пациентов, не имеющих данной мутации (табл. 1). Таким образом, в настоящее время определение мутации *PIK3CA* позволяет прогнозировать течение заболевания и планировать применение таргетной терапии – ингибитора PI3K [8].

Таблица 1. Медиана выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия мутации *PIK3CA* в опухолевой ткани, мес
Table 1. Median progression-free survival depending on the presence of *PIK3CA* mutation in tumor tissue, months

Исследование, ссылка Study, reference	Терапия Therapy	Пациенты без мутации <i>PIK3CA</i> Patients without <i>PIK3CA</i> mutation	Пациенты с мутацией <i>PIK3CA</i> Patients with <i>PIK3CA</i> mutation
MONALEESA-3 [4]	Рибоциклиб + фулвестрант Ribociclib + fulvestrant	22,3	16,4
	Плацебо + фулвестрант Placebo + fulvestrant	16,7	11,1
MONARCH-2 [5]	Абемациклиб + фулвестрант Abemaciclib + fulvestrant	20,0	17,1
	Плацебо + фулвестрант Placebo + fulvestrant	12,3	5,7
PALOMA-3 [6]	Палбоциклиб + фулвестрант Palbociclib + fulvestrant	9,9	9,5
	Плацебо + фулвестрант Placebo + fulvestrant	4,6	3,6
BOLERO-2 [7]	Эверолимус + эксеместан Everolimus + exemestane	8,25	6,7
	Плацебо + эксеместан Placebo + exemestane	4,17	2,8

Цель исследования — определить популяционные особенности мутации гена *PIK3CA* у больных РМЖ в Красноярском крае.

Материалы и методы

В исследование включено 140 больных РМЖ с определенным статусом мутации гена *PIK3CA*, наблюдающихся на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Распределение по стадиям опухолевого процесса было следующим: 14 (10 %) пациентов имели I, 53 (37,8 %) — II, 54 (38,6 %) — III, 19 (13,6 %) — IV стадию заболевания на момент установления диагноза РМЖ. В 97,1 % (136/140) случаев опухоль представлена гормоноположительным (HR+) молекулярным подтипом. У 19 женщин первично метастатический РМЖ, а в 121 случае рецидив или прогрессирование заболевания были зарегистрированы после установления диагноза в процессе диспансерного наблюдения и дальнейшего лечения. Из 140 больных РМЖ диагностировано 84 (60 %) случая множественного метастатического поражения, 20 пациенток не имели метастазов на момент проведения исследования. Метастазы в большинстве случаев (8,6 %; 12/140) диагностировали в костях. Летальный исход на момент проведения анализа наступил у 29,4 % (47/140) пациенток (табл. 2).

Определение мутаций гена *PIK3CA* проводили с использованием теста для диагностики методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, предназначенного для качественного обнаружения и идентификации 17 мутаций в экзонах 2, 5, 8, 10 и 21 (номер экзона гена *PIK3CA* по текущей нумерации) на оборудовании компании Roche (Германия).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программных продуктов Microsoft Excel и Statistica 12, оценку фактора влияния на безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) — путем построения и сравнения кривых Каплана—Мейера. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Результаты

Статус *PIK3CA* определен у всех наблюдаемых пациентов. У 2,9 % (4/140) выполнено исследование на определение статуса *PIK3CA* при отсутствии экспрессии гормональных рецепторов и эпидермального фактора роста 2-го типа.

Мутация *PIK3CA* обнаружена у 38,6 % (54/140) пациенток. Наиболее часто встречающиеся мутации: H1047X (55,4 %; 30/54), E545K (27,8 %; 15/54), E542K (11,1 %; 6/54). Обнаружено по 1 мутации в 8-м (C420R), 2-м (R88Q) и 10-м (Q546X) экзонах (табл. 3).

Медиана возраста больных РМЖ с определенным статусом мутации в гене *PIK3CA* составила 58,9 [49,0;

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика пациентов исследуемой группы

Table 2. Clinical and morphological characteristics of the study group

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Менструальная функция: Menstrual function:		
пременопауза premenopause	26	18,6
перименопауза perimenopause	11	7,9
постменопауза postmenopause	103	73,5
Стадия заболевания: Disease stage:		
Ia	13	9,3
Ib	1	0,7
IIa	24	17,1
IIb	29	20,7
IIIa	22	15,7
IIIb	9	6,5
IIIc	23	16,4
IV	19	13,6
Молекулярно-биологический подтип опухоли: Molecular biological subtype of the tumor:		
HR+ HER2–	133	95,0
HR+ HER2+	3	2,1
HR– HER2–	4	2,9
HR– HER2+	0	0
Индекс пролиферативной активности Ki-67: Proliferative activity index Ki-67:		
низкий (<20 %) low (<20 %)	24	17,1
средний (20–30 %) average (20–30 %)	48	34,3
высокий (>30 %) high (>30 %)	68	48,6
Метастазы: Metastases:		
кожа skin	8	5,7
кости bones	12	8,6
легкие lungs	4	2,9
лимфатические узлы lymph nodes	4	2,9
мягкие ткани soft tissues	6	4,3
печень liver	2	1,4
множественные multiple	84	60,0
нет метастазов no metastases	20	14,2

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Число па- циентов, n Number of patients, n	Доля паци- ентов, % Proportion of patients, %
Неoadъювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy:		
проводилась performed	22	15,7
не проводилась not performed	118	84,3
Неoadъювантная гормоно- терапия: Neoadjuvant hormone therapy:		
проводилась performed	17	12,1
не проводилась not performed	123	87,9
Адъювантная химиотерапия: Adjuvant chemotherapy:		
проводилась performed	57	40,7
не проводилась not performed	83	59,3
Адъювантная гормоно- терапия: Adjuvant hormone therapy:		
проводилась performed	93	66,4
не проводилась not performed	47	33,6
Наступление летального исхода: Fatal outcome:		
да yes	47	29,4
нет no	113	70,6

Таблица 3. Типы мутации PIK3CA, обнаруженные у пациентов
исследуемой группы
Table 3. Types of PIK3CA mutations found in patients in the study group

Тип мутации PIK3CA PIK3CA mutation type	Число па- циентов, n Number of patients, n	Доля паци- ентов, % Proportion of patients, %
H1047X	30	55,4
E545K	15	27,8
E542K	6	11,1
Q546X	1	1,9
C420R	1	1,9
R88Q	1	1,9

67,0] года, медиана времени до рецидива или прогрессирования – 62,2 [27,0; 84,0] мес (табл. 4).

Таблица 4. Описательная статистика возраста и времени до прогрессирования пациентов с определенным статусом мутации PIK3CA
Table 4. Descriptive statistics of age and time to progression of patients with defined PIK3CA mutation status

Переменная Variable	Me	Q1	Q3	M	SD
Возраст, лет Age, years	57,9	49,0	67,0	59,5	12,0
Время до прогресси- рования, мес Time to progression, months	62,2	27,0	84,0	53,0	46,9

Примечание. Me – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.
Note. Me – median; Q1 – first quartile; Q3 – third quartile; M – average value; SD – standard deviation.

Проведен анализ встречаемости мутаций в гене PIK3CA при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ. В HR+ опухолях частота встречаемости мутаций составила 38,3 % (51/133). Ни одного случая мутаций в гене PIK3CA не выявлено при HR+ HER2+ подтипе РМЖ. Частота встречаемости мутаций при HR– HER2– подтипе составила 75,0 % (3/4).

Следует отметить, что в последних 2 группах статус мутации PIK3CA определен у единичных пациентов, поэтому истинную частоту встречаемости мутации в этих подтипах РМЖ можно охарактеризовать только при увеличении выборки в ходе дальнейших исследований (табл. 5).

Таблица 5. Распространенность мутаций в гене PIK3CA в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли, n (%)
Table 5. Prevalence of mutations in the PIK3CA gene depending on the molecular biological subtype of the tumor, n (%)

Молекулярно- биологический подтип опухоли Molecular biological subtype of the tumor	Число случаев, n Number of cases, n	PIK3CA–	PIK3CA+
HR+ HER2–	133	82 (65,7)	51 (38,3)
HR+ HER2+	3	3 (100)	0
HR– HER2–	4	1 (25,0)	3 (75,0)

Адъювантную гормональную терапию получали 93 пациента. Анализ ответа на проводимую гормональную терапию выявил, что первичная эндокринорезистентность (рецидив, возникший в течение первых 2 лет от начала адъювантной эндокринной терапии) развилась у 26 (27,9 %) больных.

Статистически значимых различий между ответом на проводимую гормональную терапию при метастатическом и неметастатическом РМЖ не обнаружено ($p = 0,83$).

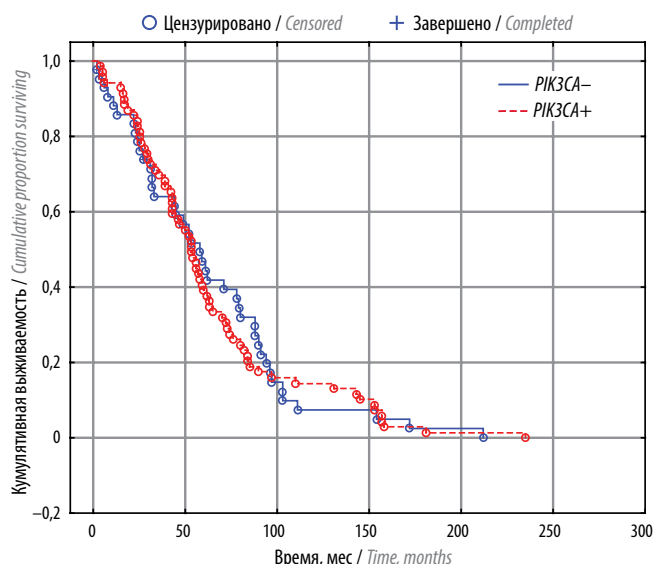


Рис. 1. Кривая Каплана–Мейера безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от мутации *PIK3CA*

Fig. 1. Kaplan–Meier curve demonstrating relapse-free survival of patients depending on the *PIK3CA* mutation

Проведен анализ между ранним (первично операбельным), местно-распространенным и метастатическим РМЖ. Выявлено, что время появления первичной эндокринорезистентности у пациентов с поздними стадиями статистически значимо отличается от такового пациентов с ранними стадиями при наличии мутации *PIK3CA* ($p = 0,04$).

С целью определения фактора неблагоприятного прогноза — наличие мутации *PIK3CA* ассоциируется с уменьшением БРВ и ОВ при любом виде терапии — выполнено построение кривых Каплана–Мейера.

На рис. 1 представлен график БРВ пациентов с мутацией *PIK3CA* и без нее. Статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,8$).

На рис. 2 представлена кривая Каплана–Мейера ОВ пациентов с мутацией *PIK3CA* и без нее. Выявлены статистически значимые различия ОВ ($p = 0,047$).

Обсуждение

В начале 2000-х годов были получены данные о распространенности мутаций в гене *PIK3CA* среди пациентов с эстроген-рецептор-положительными опухолями. На основании этих данных исследователи предположили, что подобные генетические нарушения могут выступать предикторами ответа опухоли на эндокринную терапию. Так, было показано, что белки P13K и AKT могут независимо активировать эстрогеновые рецепторы в отсутствие эстрогена и, следовательно, приводить к возникновению резистентности к терапии тамоксифеном [9]. Дальнейшие исследования на пациентах с РМЖ с мутациями гена *PIK3CA* в сравнении с группой больных с «диким» типом дан-

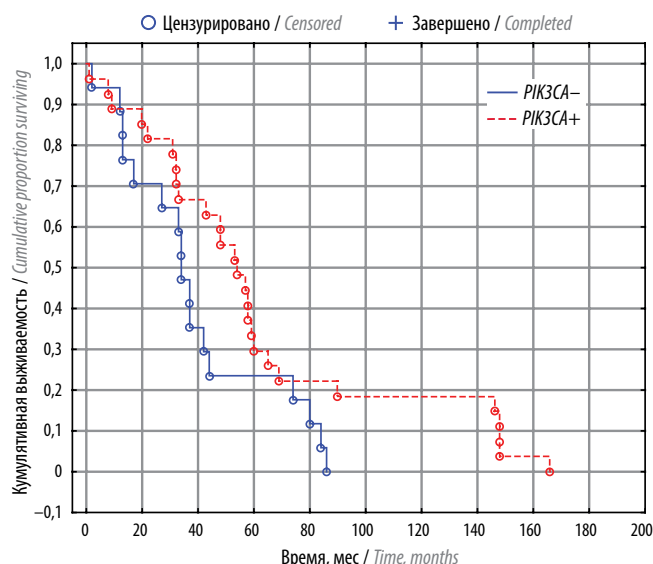


Рис. 2. Кривая Каплана–Мейера общей выживаемости пациентов в зависимости от мутации *PIK3CA*

Fig. 2. Kaplan–Meier curve demonstrating overall survival of patients depending on the *PIK3CA* mutation

ного гена продемонстрировали более высокую частоту резистентности к неоадьювантной эндокринной терапии в группе таких пациентов [10]. Кроме того, было показано, что гиперактивация сигнального пути P13K/AKT/mTOR может являться причиной устойчивости опухолей к другим лекарственным препаратам: трастузумабу и лапатинибу, а мутации гена *PIK3CA* могут выступать прямыми предикторами низкой эффективности терапии трастузумабом [11].

Известно, что увеличение числа копий самого гена *PIK3CA* при РМЖ у 13 % пациентов приводит к активации P13K/Akt/mTOR-зависимого сигнального пути [12] и ассоциируется с худшим прогнозом течения заболевания [13].

Согласно данным мировой литературы, частота соматических мутаций гена *PIK3CA* при РМЖ составляет от 10 % [14] до 40 % [15]. Наиболее часто эти мутации встречаются при HR+ опухолях (28–47 %), реже — при HER2+ (22–40 %) и трижды негативных (8–18 %) [16].

В российском исследовании мутации гена *PIK3CA* выявлены в 32 % (220/694) случаев HR+ HER2– распространенного РМЖ. На 3 наиболее частые миссенс-замены в гене *PIK3CA* (p.E542K, p.E545K и p.H1047R) пришлось 86 % (190/220) мутаций [17].

Общая частота встречаемости мутации гена *PIK3CA* у больных РМЖ в Красноярском крае составила 38,6 %. Наиболее распространенными мутациями являются H1047X (55,4 %) в 21-м экзоне и E545K (27,8 %) в 10-м экзоне. В российском исследовании больных HR+ HER2– РМЖ частота встречаемости мутации гена *PIK3CA* составила 32 %, а 3 наиболее частыми мутациями оказались

H1047R (51 % случаев), E545K (18 %), E542K (17 %) [17]. Таким образом, встречаемость повреждений гена *PIK3CA* у больных РМЖ в Красноярском крае несколько выше, чем в общероссийской популяции. В структуре выявленных мутаций также имеются отличительные особенности. Так, доля повреждений выше в спиральном и киназном доменах по сравнению с общероссийской популяцией.

В исследуемой группе были пациенты с различными молекулярно-биологическими подтипами опухоли. Большинство пациентов (133/140) имели HR+ HER2– РМЖ. Следует отметить наличие мутации (3/4) у больных HR– HER2– РМЖ, но, учитывая небольшой объем группы, необходимы дальнейшие исследования.

Дополнительно проведен анализ БРВ и ОВ у пациентов с известным статусом мутации *PIK3CA*. Статистически значимых различий в БРВ пациентов с наличием и отсутствием мутации не обнаружено ($p = 0,8$). Наличие мутации в гене *PIK3CA* достоверно снижает показатель ОВ ($p = 0,047$) у больных РМЖ.

Потенциал мутаций гена *PIK3CA* заключается в том, что они являются хорошими прогностическими маркерами у пациентов с РМЖ на начальных этапах развития заболевания. Кроме того, определение мутаций гена *PIK3CA* у пациентов с РМЖ позволяет прогнозировать резистентность опухоли к лекарственной терапии.

Выводы

Встречаемость мутации гена *PIK3CA* у больных РМЖ в Красноярском крае составила 38,6 %. Наиболее частыми были повреждения H1047X (38,8 %) в 21-м экзоне и E545K (27,8 %) в 10-м экзоне. Наличие мутаций *PIK3CA* у больных РМЖ ассоциируется с худшими показателями ОВ. В заключение следует отметить, что имеющиеся данные о спектре соматических мутаций *PIK3CA* в Красноярском крае представляют интерес и могут быть использованы в научной и практической работе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михаленко Е.П., Шаюк А.Н., Кильчевский А.В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Молекулярная и прикладная генетика 2019;(26):145–57.
2. Mikhalenko E.P., Shchayuk A.N., Kilchevsky A.V. Signaling pathways: mechanism for regulating proliferation and survival of tumor cells. Molekulyarnaya i prikladnaya genetika = Molecular and Applied Genetics 2019;(26):145–57. (In Russ.).
3. Дронова Т.А., Бабышкина Н.Н., Матвиенко Н.В. и др. PI3K/AKT/MTOR: вклад в формирование фенотипа опухоли, чувствительного к тамоксифену. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(1):16–23. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-16-23
4. Dronova T.A., Babyskhina N.N., Matvienko N.V. et al. PI3K/AKT/MTOR: contribution to the formation of a tumor phenotype sensitive to tamoxifen. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2021;20(1):16–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-16-23
5. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P. et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cellular Biochem 2018;119(6):4287–92. DOI: 10.1002/jcb.26687.
6. Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G. et al. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study. Cancer Res 2019;79(4 Suppl):PD2-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-PD2-05
7. Tolane S., Toi M., Neven P. et al. Clinical outcomes of patients with *PIK3CA* mutations in circulating tumor DNA: Update from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant. Cancer Res 2020;80(16 Suppl):766. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-766
8. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17(4):425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
9. Hortobagyi G., Chen D., Piccart M. et al. Correlative analysis of genetic alterations and everolimus benefit in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Results from BOLERO-2. J Clin Oncol 2016;34(5):419–26. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.1971
10. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. New Engl J Med 2019;380(20):1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
11. Campbell R.A., Bhat-Nakshatri P., Patel N.M. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: A new model for anti-estrogen resistance. J Biol Chem 2001;276:9817–24.
12. Ellis M.J., Lin L., Crowder R. et al. Phosphatidylinositol-3-kinase alpha catalytic subunit mutation and response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;119:379–90.
13. Wang L., Zhang Q., Zhang J. et al. PI3K pathway activation results in low efficacy of both trastuzumab and lapatinib. BMC Cancer 2011;11:248.
14. Wu G., Xing M., Mambo E. et al. Somatic mutation and gain of copy number of *PIK3CA* in human breast cancer. Breast Cancer Res 2005;7:R609-16.
15. Gonzalez-Angulo A.M., Chen H., Karuturi M.S. et al. Frequency of mesenchymal-epithelial transition factor gene (*MET*) and the catalytic subunit of phosphoinositide-3-kinase (*PIK3CA*) copy number elevation and correlation with outcome in patients with early stage breast cancer. Cancer 2013;119:7–15.
16. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High frequency of mutations of the *PIK3CA* gene in human cancers. Science 2004;304:554.
17. Saal L.H., Holm K., Maurer M. et al. *PIK3CA* mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. Cancer Res 2005;65:2554–9.

16. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А. и др. Частота и спектр мутаций *PIK3CA* при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. Современная онкология 2021;23(1):61–7. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744
Sokolova T.N., Aleksakhina S.N., Janus G.A. et al. Frequency and spectrum of *PIK3CA* mutations in hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer in Russian patients. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2021;23(1):61–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744
17. Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Алексахина С.Н. и др. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями *PIK3CA* у российских больных: наблюдательное исследование. Современная онкология 2022;24(1):12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435
Sokolova T.N., Solovyova T.I., Aleksakhina S.N. et al. Clinical and morphological features of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: an observational study. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2022;24(1):12–23. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435

Вклад авторов

А.В. Зюзюкина: анализ полученных данных, написание статьи;
Е.Ю. Якунина, В.И. Бородулина, Л.А. Васильевская: сбор материала;
Е.В. Слепов: обзор литературы;
В.А. Комиссарова: анализ полученных данных;
Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, написание статьи.

Authors' contributions

A.V. Zyuzukina: analysis of the data obtained, writing the article;
E.Yu. Yakunina, V.I. Borodulina, L.A. Vasilovskaya: collection of material;
E.V. Slepov: literature review;
V.A. Komissarova: analysis of the obtained data;
R.A. Zukov: research design development, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Зюзюкина / A.V. Zyuzukina: <https://orcid.org/0000-0002-6758-4800>
Е.Ю. Якунина / E.Yu. Yakunina: <https://orcid.org/0009-0004-1544-8606>
Е.В. Слепов / E.V. Slepov: <https://orcid.org/0000-0002-3787-3126>
В.А. Комиссарова / V.A. Komissarova: <https://orcid.org/0000-0002-5862-1761>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

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 локальным этическим комитетом КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (протокол № 6 от 22 марта 2016 г.). 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 Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A.I. Kryzhanovsky (protocol No. 6 dated March 22, 2016). All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-55-65>

Моделирование потенциального вклада от применения трастузумаба дерукстекана для лечения рака молочной железы в снижение смертности от злокачественных новообразований в России

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, Ю.В. Макарова^{1, 2}, А.С. Макаров²

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

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

Введение. В России реализуется государственная программа «Развитие здравоохранения», одной из целей которой является снижение смертности населения от новообразований (в том числе злокачественных) к 2030 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения.

Цель исследования – моделирование потенциального вклада от применения трастузумаба дерукстекана для лечения рака молочной железы (РМЖ) в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

Материалы и методы. Рассматривались 3 клинические ситуации: взрослые пациенты с HER2+ метастатическим РМЖ, ранее получавшие режим лекарственной терапии, включавший анти-HER2 таргетную терапию (ситуация «Вторая линия»), или как минимум 2 режима лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты, включая трастузумаб эмтанзин (ситуация «Третья линия»); взрослые пациенты с метастатическим РМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 независимо от статуса гормональных рецепторов, ранее получавшие химиотерапию по поводу метастатической формы болезни (ситуация «HER2-слабоположительный метастатический РМЖ»). Вариантами сравнения являлись предусмотренные клиническими рекомендациями стандартные терапевтические опции для соответствующих клинических ситуаций. Для расчетов были использованы данные об общей выживаемости пациентов, полученные в международных рандомизированных клинических исследованиях трастузумаба дерукстекана. Модель использовалась для оценки числа сохраненных жизней с учетом расчетного числа пациентов в России, претендующих на данный лекарственный препарат в каждой из рассматриваемых клинических ситуаций на горизонте 3 лет.

Результаты. К терапии трастузумабом дерукстеканом ежегодно могут приступить 3 609 пациентов в случае 2-й линии, 1 300 пациентов в случае 3-й линии и 2 260 пациентов в случае HER2-слабоположительного метастатического РМЖ. Всего за 3 года при переходе к использованию трастузумаба дерукстекана по сравнению с текущей практикой можно предотвратить 1 461 случай смерти в рамках 2-й линии, 427 случаев смерти в рамках 3-й линии и 801 случай смерти в рамках терапии HER2-слабоположительного метастатического РМЖ. Подобное снижение смертности позволит внести вклад в достижение целевого показателя смертности от злокачественных новообразований в размере 21,61–24,81; 4,31–12,57 и 5,91–20,89 % соответственно.

Выводы. Применение трастузумаба дерукстекана для лечения метастатического РМЖ в разных клинических ситуациях ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

Ключевые слова: смертность от злокачественных новообразований, рак молочной железы, трастузумаб дерукстекан

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Макарова Ю.В., Макаров А.С. Моделирование потенциального вклада от применения трастузумаба дерукстекана для лечения рака молочной железы в снижение смертности от злокачественных новообразований в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):55–65.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-55-65>

Modeling the impact of using trastuzumab deruxtecan in patients with breast cancer on reducing cancer mortality in Russia

N.A. Avxentyev^{1, 2}, Yu. V. Makarova^{1, 2}, A.S. Makarov²

¹Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russia; Build. 2, 3 Nastasyinskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

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

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

Background. Reducing malignant mortality to 185 cases per 100,000 by 2030 is one of goals of the state program "Healthcare development" in Russia.

Aim. To assess potential impact of using trastuzumab deruxtecan in patients with breast cancer on reducing cancer mortality.

Materials and methods. Three indications of trastuzumab deruxtecan were considered: adult patients with HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer that were previously treated with trastuzumab and a taxane in the advanced or metastatic setting (referred as "Second line"); adult patients with HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer who previously received at least two lines of therapy in the metastatic setting including trastuzumab emtansine (referred as "Third line"); adult patients with HER2-low metastatic breast cancer who had received one or two previous lines of chemotherapy (referred as "HER2-low metastatic breast cancer"). The set of comparators for each clinical situation was formed based on the clinical guidelines and clinical trials of trastuzumab deruxtecan. Overall survival and treatment duration were modelled on the clinical trials basis. The model was used to estimate number of lives saved in case of transitioning all eligible patients to trastuzumab deruxtecan within a three-year horizon.

Results. Up to 3,609 patients p. a. in the "Second line" situation, 1,300 patients p. a. in the "Third line" situation and 2,260 patients p. a. in the "HER2-low breast cancer" situation can initiate trastuzumab deruxtecan treatment. In that case mortality from neoplasms could be reduced by 1,461 deaths in case of "Second line", by 427 deaths in case of "Third line" and by 801 deaths in case of "HER2-low metastatic breast cancer" over three years. Reduction in mortality will contribute to achieving the target mortality rate from neoplasms of 21.61–24.81 %, 4.31–12.57 % and 5.91–20.89 %, respectively.

Conclusion. Using trastuzumab deruxtecan for breast cancer treatment in different clinical situations leads to quantitate reduction in cancer mortality in Russia.

Keywords: cancer mortality, breast cancer, trastuzumab deruxtecan

For citation: Avxentyev N.A., Makarova Yu.V., Makarov A.S. Modeling the impact of using trastuzumab deruxtecan in patients with breast cancer on reducing cancer mortality in Russia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):55–65. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-55-65>

Введение

В 2022 г. смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) в России составила 188,7 случая на 100 тыс. населения, при этом целевым значением реализуемой в Российской Федерации государственной программы «Развитие здравоохранения» (далее — госпрограмма) является снижение смертности населения от новообразований (в том числе злокачественных) к 2030 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения [1].

По состоянию на 2022 г. рак молочной железы (РМЖ) занимал 4-е место в структуре смертности от ЗНО населения обоих полов и лидировал в структуре смертности женского населения от ЗНО. Широкая распространенность (19,1 % от общего контингента онкобольных [2]) и значительные показатели смертности населения от РМЖ обуславливают необходимость поиска наиболее оптимальных и затратоэффективных терапевтических опций, позволяющих в условиях ограниченного бюджетного финансирования предотвратить наибольшее число смертей.

К числу инновационных таргетных препаратов, продемонстрировавших свою эффективность по сравнению со стандартной терапией различных подтипов неоперабельного или метастатического РМЖ, относится трастузумаб дерукстекал (ТД).

Цель исследования — моделирование потенциального вклада от применения ТД для лечения РМЖ в снижение смертности от ЗНО в России.

Материалы и методы

В настоящем исследовании рассматривались 3 клинические ситуации, в которых может применяться ТД:

- взрослые пациенты с HER2+ метастатическим РМЖ (мРМЖ), ранее получавшие режим лекарственной терапии, включавший анти-HER2 таргетную терапию (далее — ситуация «Вторая линия»);
- взрослые пациенты с HER2+ мРМЖ, ранее получившие как минимум 2 режима лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные

препараты, включая трастузумаб эмтанзин (ТЭ) (далее — ситуация «Третья линия»);

- взрослые пациенты с мРМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 независимо от статуса гормональных рецепторов, которые ранее получили химиотерапию по поводу метастатической формы болезни (далее — ситуация «HER2-слабоположительный мРМЖ»).

Характеристики и численность целевой популяции пациентов. Рассматриваемые в исследовании клинические ситуации во многом схожи, поэтому методики оценки численности целевой популяции отчасти совпадали. Для всех клинических ситуаций были использованы данные о зарегистрированном количестве новых случаев РМЖ без учета зарегистрированных посмертно (75 789 случаев за исключением 2 случаев у лиц в возрасте 0–19 лет), доле подтвержденных морфологически диагнозов (99,0 %), а также распределении пациентов по стадиям заболевания I–IV в соответствии с материалами статистических сборников [2, 3] (рис. 1). Далее для соответствующих клинических ситуаций были использованы данные литературы о структуре РМЖ в контексте молекулярно-биологических подтипов (17,7 % HER2+, 82,3 % HER2– [4]), статусе гормональных рецепторов и результате иммуногистохимического (ИГХ) исследования (HER2-слабоположительный РМЖ наблюдается у 65,4 % пациентов с гормонозависимой формой РМЖ (HR+) и у 36,5 % пациентов с гормонезависимой формой РМЖ (HR–))¹ [5].

Предполагалось, что в рамках всех рассматриваемых клинических ситуаций больные РМЖ получают стандартную терапию по поводу ранних стадий РМЖ в соответствии с клиническими рекомендациями [8].

В силу молекулярно-биологических особенностей начиная с этапа адъювантной терапии подходы в части HER2– и HER2+ РМЖ различались (см. рис. 1). Частота и структура назначений отдельных терапевтических опций для стадий I–III определялись на основании данных литературы [9–11]. Аналогичные оценки для более поздних стадий болезни были основаны на частоте рецидива после проведенного ранее лечения РМЖ [6, 7, 12, 14–29] и оценок доступности дорогостоящих лекарственных препаратов (ТЭ, ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6, пертузумаба, алпелисиба, ингибиторов PARP и PD-L1) по данным IQVIA и материалов MAR Consult² в России по состоянию на 2022 г.

В итоге была получена расчетная оценка численности целевой популяции больных для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций, которые еже-

годно могут приступать к терапии. При этом отметим, что общее число больных, которым может быть назначен ТД, складывается из числа больных в клинических ситуациях «Вторая линия» и «HER2-слабоположительный мРМЖ», так как применение данного лекарственного препарата во 2-й и 3-й линиях является взаимоисключающим.

Варианты сравнения. Для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций выбор препаратов сравнения основывался на данных клинических рекомендаций [8], соответствующих рандомизированных клинических исследований (РКИ) ТД [6, 7, 30, 31] и инструкций по медицинскому применению (табл. 1).

Оценка общей выживаемости пациентов. Для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций горизонт моделирования составил 3 года. Оценка общей выживаемости (ОВ) и прогноз числа смертей основывались на данных о числе пациентов, а также об ОВ пациентов, получающих рассматриваемые варианты терапии:

- для клинической ситуации «Вторая линия» на основании данных РКИ DESTINY-Breast03 [6] для групп пациентов, получающих терапию ТД и ТЭ (отношение угроз (ОУ) смерти для ТД по сравнению с ТЭ 0,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,47–0,87), для группы пациентов, получающих лапатиниб + капецитабин (Л + К), на основании коррекции параметризированной кривой ОВ для ТЭ на соответствующее ОУ по данным РКИ EMILIA [30] (ОУ смерти для ТЭ по сравнению с Л + К 0,75; 95 % ДИ 0,64–0,88);
- для клинической ситуации «Третья линия» на основании данных РКИ DESTINY-Breast02 [31] для групп пациентов, получающих терапию ТД и трастузумаб/лапатиниб + капецитабин (Т/Л + К) (ОУ смерти для ТД по сравнению с Т/Л + К 0,66; 95 % ДИ 0,5–0,86);
- для клинической ситуации «HER2-слабоположительный мРМЖ» на основании экстраполяции данных РКИ DESTINY-Breast04 [7] отдельно для HR+ и HR– подгрупп пациентов (ОУ смерти для ТД по сравнению с химиотерапией для HR+ и HR– пациентов составило 0,64; 95 % ДИ 0,48–0,86 и 0,48; 95 % ДИ 0,24–0,95 соответственно).

В основе методики оценки вклада применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности от ЗНО лежал подход, описанный ранее в работе Н.А. Авксентьева и соавт. [40]. Концепция данной методики отражена на рис. 2 на примере клинической ситуации «Вторая линия». Предположим, что ежегодно к терапии с использованием ТД или

¹Низкие уровни экспрессии HER2 определяются как ИГХ 1+ или ИГХ 2+ в составе HER2– [7].

²Исследование проводилось в 2022–2023 гг. при участии 885 пациентов с HR+ и HR– HER2– мРМЖ, получающих различные линии терапии по поводу поздней стадии заболевания.

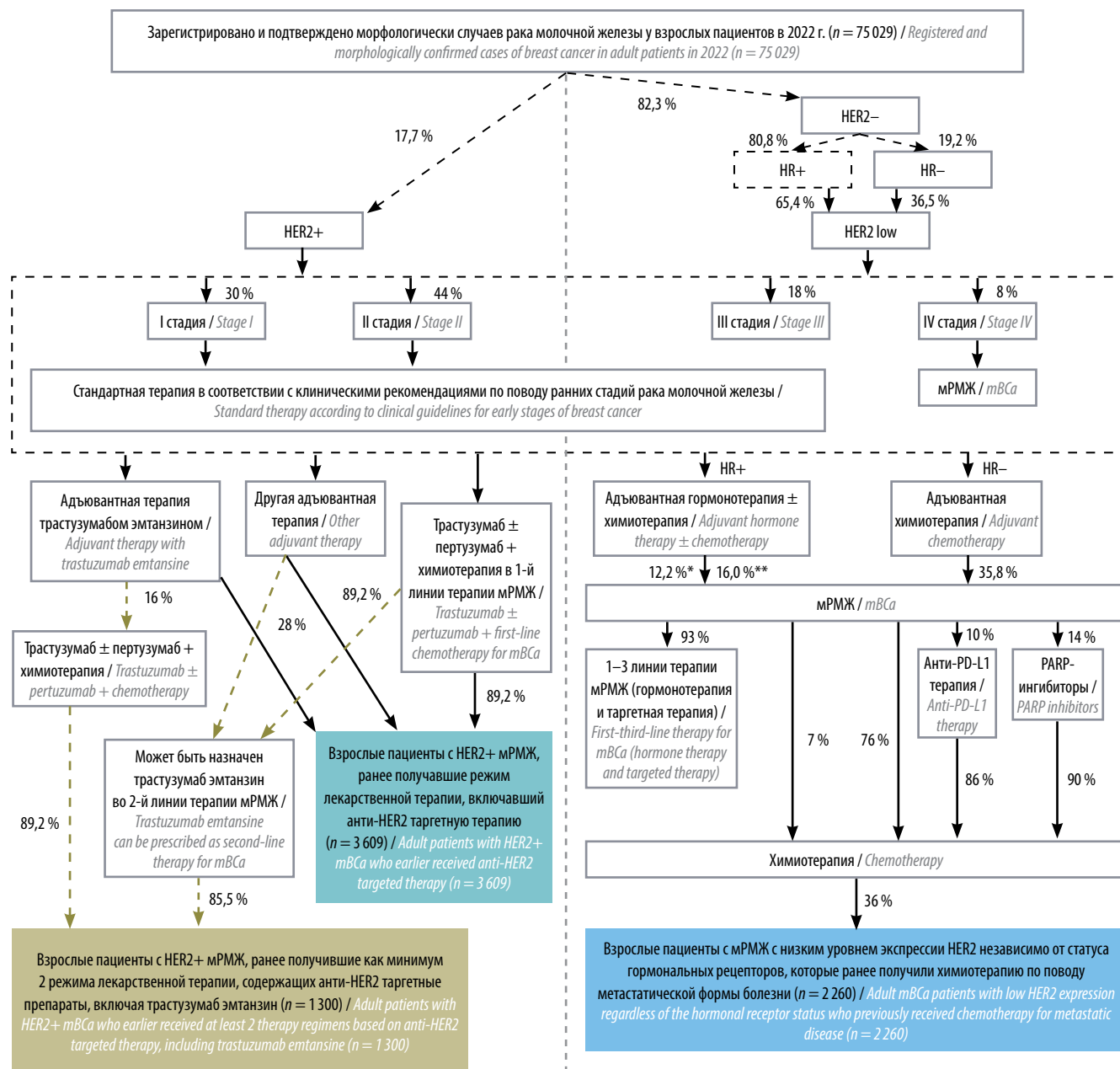


Рис. 1. Алгоритм определения численности целевой популяции пациентов. ГТ – гормональная терапия; мПМЖ – метастатический рак молочной железы; *после органосохраняющего хирургического вмешательства; **после мастэктомии. Составлено авторами на основании данных литературы [2–8], [12–29]

Fig. 1. Algorithm for determining the size of the target patient population. HT – hormone therapy; mBCa – metastatic breast cancer; *after conservative surgery; **after mastectomy. Prepared by authors based on literature data [2–8], [12–29]

с использованием ТЭ и Л + К в рамках текущей практики могут приступить 1 000 пациентов.

С учетом оценки соответствующих показателей ОВ можно определить, сколько пациентов из данной когорты доживет до конца 1-го года: 941 пациент, получающий терапию ТД, и 834 пациента в когорте получающих терапию ТЭ и Л + К. Таким образом, количество предотвращенных смертей за первый год составит: 941–834 = 107 случаев.

К концу 2-го года в данной когорте больных будут живы 774 пациента при применении терапии ТД и 651 пациент при терапии ТЭ и Л + К, т.е. в первом случае за 2-й год умрут: 941–774 = 167 человек, во втором случае: 834–651 = 183 человека. Таким образом, количество предотвращенных смертей за 2-й год составит: 183–167 = 16 случаев. К ним также необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при лечении с использованием ТД у больных, которые

Таблица 1. Препараты сравнения для рассматриваемых клинических ситуаций и сценарии моделирования терапии целевых популяций

Table 1. Comparators for clinical situations and scenarios for modeling therapy in target populations

Клиническая ситуация Clinical situation	Текущая практика Current practice	Применение ТД у всех пациентов, которым может быть показан препарат Administration of TD in all eligible patients
Вторая линия Second-line	Трастузумаб эмтанзин: 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед — 1 447 пациентов* Intravenous trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg on day 1 once every 3 weeks — 1,447 patients* Лапатаиниб п/о 1 250 мг ежедневно + капецитабин п/о 2000 мг/м ² /сут в 1–14-й дни каждые 3 нед (для пациентов, не обеспеченных ТЭ) — 2 162 пациента Oral lapatinib 1,250 mg daily + oral capecitabine 2,000 mg/m ² /day on days 1–14 every 3 weeks (for patients not provided with TE) — 2,162 patients	ТД в/в 5,4 мг/кг 1 раз каждые 3 нед — 3 609 пациентов Intravenous TD 5.4 mg/kg once every 3 weeks — 3,609 patients
Третья линия Third-line	Лапатаиниб п/о 1 250 мг ежедневно + капецитабин п/о 2000 мг/м ² /сут в 1–14-й дни каждые 3 нед** — 714 пациентов Oral lapatinib 1,250 mg daily + oral capecitabine 2,000 mg/m ² /day on days 1–14 every 3 weeks** — 714 patients Трастузумаб в/в 4 мг/кг в 1-ю неделю, далее 2 мг/кг еженедельно + капецитабин п/о 2000 мг/м ² /сут в 1–14-й дни каждые 3 нед** — 586 пациентов Intravenous trastuzumab 4 mg/kg in the 1 st week, then 2 mg/kg weekly + oral capecitabine 2,000 mg/m ² /day on days 1–14 every 3 weeks** — 586 patients	ТД в/в 5,4 мг/кг 1 раз каждые 3 нед — 1 300 пациентов Intravenous TD 5.4 mg/kg once every 3 weeks — 1,300 patients
HER2-слабо-положительный метастатический рак молочной железы HER2-low metastatic breast cancer	Эрибулин в/в 1,4 мг/м ² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед*** — 1 287 пациентов Intravenous eribulin 1.4 mg/m ² on days 1 and 8 every 3 weeks*** — 1,287 patients Капецитабин п/о 2500 мг/м ² в 1–14-й дни каждые 3 нед*** — 506 пациентов Oral capecitabine 2,500 mg/m ² /day on days 1–14 every 3 weeks*** — 506 patients Гемцитабин в/в 800–1200 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед*** — 259 пациентов Intravenous gemcitabine 800–1200 mg/m ² on the 1st, 8th, and 15th days every 4 weeks*** — 259 patients Паклитаксел в/в 175 мг/м ² в 1 раз в 3 нед*** — 207 пациентов Intravenous paclitaxel 175 mg/m ² 1 time in 3 weeks*** — 207 patients	ТД в/в 5,4 мг/кг 1 раз каждые 3 нед — 2 256 пациентов Intravenous TD 5.4 mg/kg once every 3 weeks — 2,256 patients

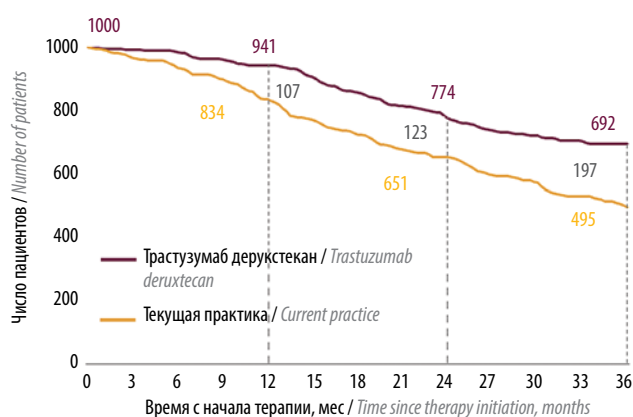
Примечание. ТД — трастузумаб дерукстекан; в/в — внутривенно; п/о — перорально; * — для тех пациентов, которые не получали препарат на этапе адъювантной лекарственной терапии и которые обеспечены терапией в соответствии с фактическим объемом закупок в 2022 г.; ** — распределение между вариантами терапии было сформировано на основании данных рандомизированного клинического исследования DESTINY-Breast02 [32]; *** — распределение между вариантами терапии было сформировано на основании данных рандомизированного клинического исследования DESTINY-Breast04 [7] с учетом исключения наб-паклитаксела и последующего нормирования оставшихся долей в 100 %. Таблица составлена авторами на основании данных литературы [13, 33–39].

Note. TD — trastuzumab deruxtecan; * — for those patients who did not receive the drug at the stage of adjuvant chemotherapy and were provided with therapy in 2022; ** — distribution between therapy options was based on data from the randomized clinical trial DESTINY-Breast02 [32]; *** — distribution between therapy options was based on data from the randomized clinical trial DESTINY-Breast04 [7] considering the exclusion of nab-paclitaxel and subsequent rationing of the remaining shares of 100 %. The table was prepared by authors based on literature data [13, 33–39].

приступили к терапии во 2-й год, — 107 случаев. В результате всего за 2-й год число предотвращенных смертей составит: 16 + 107 = 123 случая. Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет.

Сравнение проводилось для случаев применения ТД у всех пациентов, которым показан данный препарат, во всех рассматриваемых клинических ситуациях по сравнению с соответствующим сценарием текущей практики (в случае «HER2-слабоположительный мРМЖ» отдельно учитывались HR+ и HR– подгруппы пациентов, поскольку такие пациенты характеризовались разной ОВ).

На следующем этапе количество предотвращенных смертей сопоставлялось с оценкой количества случаев смерти, которые необходимо предотвратить в 2024–2026 гг. Расчет такого значения основывался на данных о фактической смертности населения от онкологических заболеваний в 2022 г. (188,7 случая на 100 тыс. населения [3]) и целевого показателя для 2030 г. (185 случаев на 100 тыс. населения [1]). В предположении о равномерном снижении смертности от онкологических заболеваний на горизонте 2022–2030 гг. было определено число случаев смерти, которые необходимо предотвратить относительно базового 2022 г.:



Оценка числа предотвращенных смертей за 3 года /
Estimation of the number of deaths prevented in 3 years

Когорта / Cohort	2024	2025	2026
2024	107	16	74
2025	—	107	16
2026	—	—	107
Итого / Total	107	123	197

Рис. 2. Схема оценки вклада инновационного препарата в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных

Fig. 2. Scheme for assessing the contribution of an innovative drug to reducing cancer mortality (including malignant tumors)

1386 случаев в 2024 г., 2076 случаев в 2025 г. и 2764 случая в 2026 г.

Оценка вклада в показатель смертности от РМЖ проводилась в сравнении с фактическим показателем смертности от РМЖ по состоянию на 2022 г. (20 512 случаев [3]).

Анализ чувствительности. Для проверки устойчивости полученных результатов (в части количества предотвращенных смертей) к изменению основных параметров моделирования для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций был проведен однофакторный анализ чувствительности. Оценивалось влияние оценок эффективности изучаемых лекарственных препаратов по критерию ОВ, численности целевой популяции пациентов, а также доли пациентов, переводимых на терапию ТД.

Результаты

Клиническая ситуация «Вторая линия». Ежегодно до 3 609 взрослых пациентов с HER2+ мРМЖ, ранее получавших режим лекарственной терапии, включавший анти-HER2 таргетную терапию, могут быть пролечены с использованием ТД (табл. 2).

Всего за 3 года при переходе к использованию ТД по сравнению с текущей практикой возможно предотвращение до 1 461 случая смерти за 3 года (рис. 3). Подобное снижение смертности позволяет внести 21,61–24,81 % вклад в достижение целевого показате-

Таблица 2. Структура целевой популяции пациентов в разрезе вариантов терапии в рассматриваемых сценариях клинической ситуации «Вторая линия», n

Table 2. Structure of the target patient population by treatment options in different scenarios of the clinical situation “Second-line”, n

Вариант терапии Therapy option	Текущая практика Current practice	Применение трастузумаба дерукстекана у всех пациентов, которым может быть показан препарат Use of trastuzumab deruxtecan in all eligible patients
Трастузумаб эмтанзин Trastuzumab emtansine	1 447	0
Лапатиниб + капецитабин Lapatinib + capecitabine	2 162	0
Трастузумаб дерукстекан Trastuzumab deruxtecan	0	3 609
Всего Total	3 609	3 609

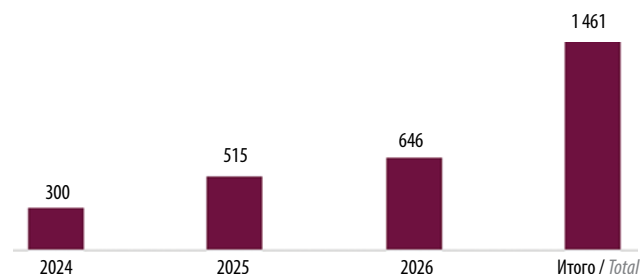


Рис. 3. Оценка числа предотвращенных смертей в рамках клинической ситуации «Вторая линия»

Fig. 3. Potential number of prevented deaths in the clinical situation “Second-line”

ля смертности от ЗНО. Вклад в снижение смертности от ЗНО молочной железы оценивается в 1,46–3,15 %.

Клиническая ситуация «Третья линия». Ежегодно до 1 300 взрослых пациентов с HER2+ мРМЖ, ранее получавших как минимум 2 режима лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты, включая ТЭ, могут приступать к терапии с использованием ТД.

За 3 года при переходе к использованию ТД по сравнению с текущей практикой возможно предотвратить до 427 случаев смерти (рис. 4). В этом случае вклад в достижение целевого показателя смертности от ЗНО колеблется в диапазоне 4,31–12,57 %, вклад в снижение смертности от ЗНО молочной железы — 0,58–0,85 %.

Клиническая ситуация «HER2-слабоположительный мРМЖ». Ежегодно до 2 260 взрослых пациентов с неоперабельным и/или мРМЖ с низким уровнем

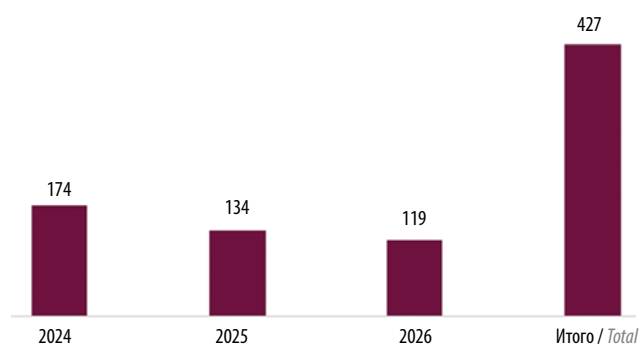


Рис. 4. Оценка числа предотвращенных смертей в рамках клинической ситуации «Третья линия»

Fig. 4. Potential number of prevented deaths in the clinical situation "Third-line"

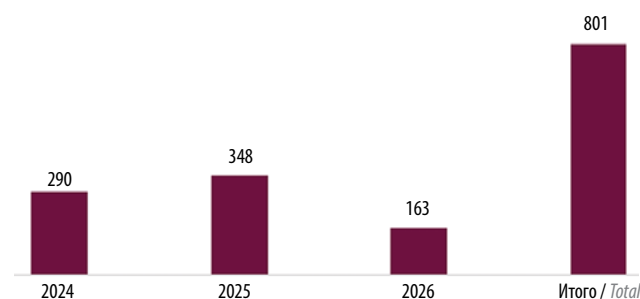


Рис. 5. Оценка числа предотвращенных смертей в рамках клинической ситуации «HER2-слабоположительный метастатический рак молочной железы»

Fig. 5. Potential number of prevented deaths in the clinical situation "HER2-low metastatic breast cancer"

экспрессии HER2, которые получили ранее химиотерапевтическое лечение метастатической формы, могут приступать к терапии ТД. За 3 года при переходе к использованию ТД по сравнению с текущей практикой возможно предотвратить до 801 случая смерти (рис. 5).

В таком случае вклад в достижение целевого показателя смертности от ЗНО составит от 5,91 до 20,89 %, вклад в снижение смертности от ЗНО молочной железы — от 0,8 до 1,41 %.

Совокупный эффект на показатели госпрограммы по всем рассмотренным клиническим ситуациям. На рис. 6 представлены вклады в достижение целевого показателя смертности от новообразований и снижение смертности от ЗНО молочной железы для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций.

Поскольку применение ТД во 2-й и 3-й линиях терапии — взаимоисключающие варианты, общий эффект можно оценить для случаев «Вторая линия» + «HER2-слабоположительный мРМЖ» (2262 предотвращенных смерти за 3 года) или «Третья линия» + «HER2-слабоположительный мРМЖ» (1228 предотвращенных смертей за 3 года), что эквивалентно вкладу в размере 29,3–42,5 и 10,2–33,5 % соответственно

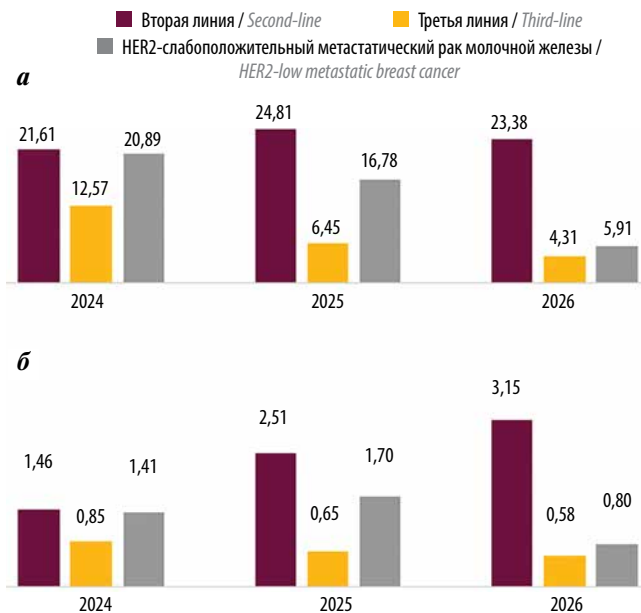


Рис. 6. Вклад расширения применения трастузумаба деруктекана в рассматриваемых клинических ситуациях на снижение смертности от новообразований (а), в том числе злокачественных новообразований молочной железы (б), %

Fig. 6. Contribution of the wider use of trastuzumab deruxtecan in the clinical situations considered to reduction in cancer mortality (a) and breast cancer mortality (б), %

(табл. 3). В свою очередь, суммарный вклад применения ТД в снижение смертности от ЗНО молочной железы колеблется в диапазоне 2,9–4,2 % для случая «Вторая линия» + «HER2-слабоположительный мРМЖ» и 1,4–2,4 % для случая «Третья линия» + «HER2-слабоположительный мРМЖ».

Анализ чувствительности. Проведенный анализ чувствительности позволяет судить о высокой устойчивости полученных результатов: в каждой из рассматриваемых клинических ситуаций переход к терапии с использованием ТД приводил к снижению смертности от ЗНО молочной железы и увеличению числа предотвращенных смертей по сравнению с текущей практикой (рис. 7).

Обсуждение

Расширение практики применения ТД по 3 рассмотренным показаниям способно внести существенный количественный вклад в снижение смертности от новообразований. При этом при сопоставимой эффективности (согласно РКИ DESTINY-Breast03 [6], DESTINY-Breast02 [31], DESTINY-Breast04 [7], в каждой из рассматриваемых клинических ситуаций использование ТД позволяет снизить риск смерти на 34–36 %) наибольшее количество смертей возможно предотвратить в условиях клинической ситуации «Вторая линия» в силу наибольшей численности целевой популяции пациентов.

Таблица 3. Общий вклад расширения практики применения трастузумаба деруктекана в достижение целевого показателя по смертности от новообразований (в том числе злокачественных)**Table 3.** Total contribution of the wider use of trastuzumab deruxtecan to achieve the target level of cancer mortality

Клиническая ситуация Clinical case	Показатель Parameter	2024	2025	2026	Итого Total
Вторая линия + HER2-слабополо- жительный мРМЖ Second-line + HER2-low mBCa	Возможное число предотвращенных смертей (за год), <i>n</i> Possible number of deaths prevented (per year), <i>n</i>	589	863	810	2 262
	Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований, % Contribution in achieving target level of cancer mortality, %	42,5	41,6	29,3	36,3
	Снижение смертности от ЗНО молочной железы, % Reduction in breast cancer mortality, %	2,9	4,2	3,9	3,7
Третья линия + HER2-слабополо- жительный мРМЖ Third-line + HER2-low mBCa	Возможное число предотвращенных смертей (за год), <i>n</i> Possible number of deaths prevented (per year), <i>n</i>	464	482	282	1 229
	Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований, % Contribution in achieving target level of cancer mortality, %	33,5	23,2	10,2	19,7
	Снижение смертности от ЗНО молочной железы, % Reduction in breast cancer mortality, %	2,3	2,4	1,4	2,0

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования; мРМЖ — метастатический рак молочной железы.
Note. mBCa — metastatic breast cancer.

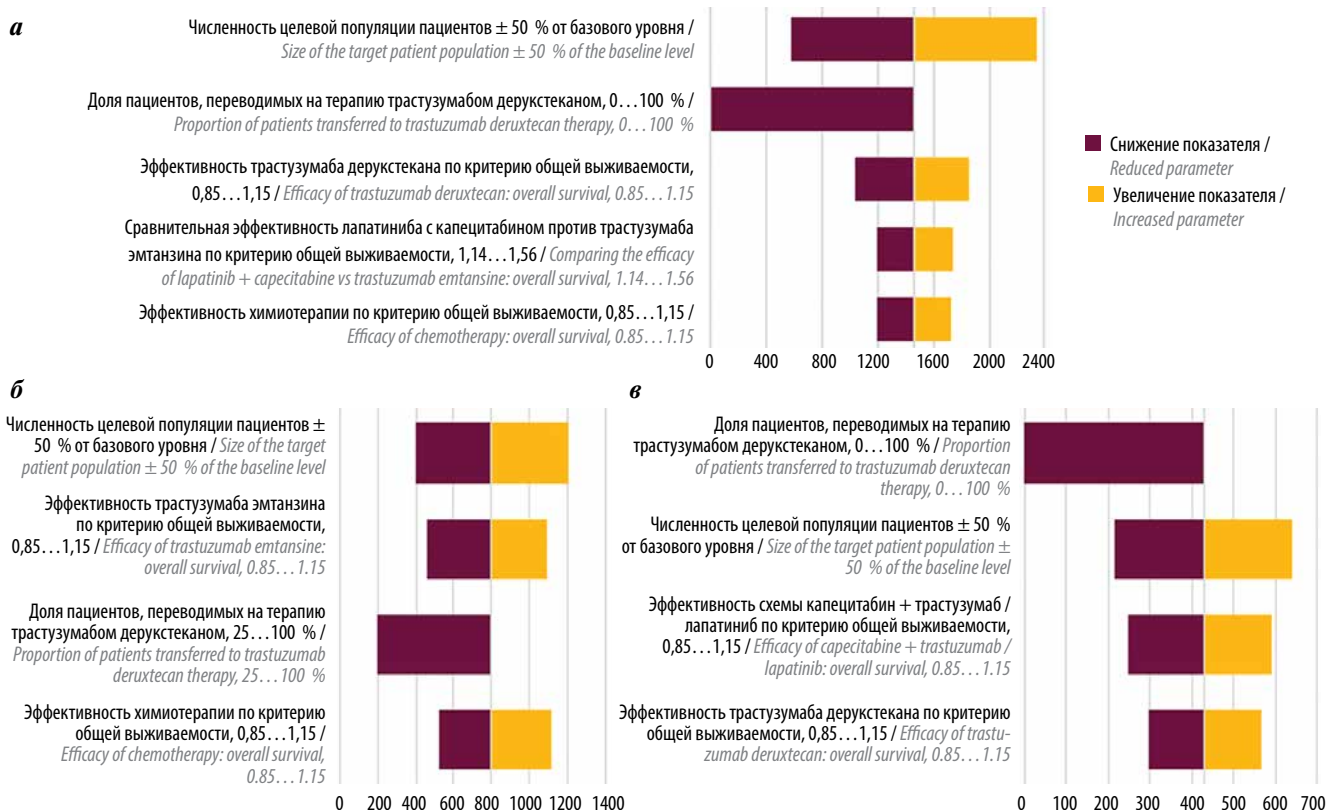


Рис. 7. Результаты анализа чувствительности количества предотвращенных смертей за 3 года в результате перехода к использованию трастузумаба деруктекана в различных клинических ситуациях по сравнению с текущей практикой: а — клиническая ситуация «Вторая линия»; б — клиническая ситуация «HER2-слабоположительный метастатический рак молочной железы»; в — клиническая ситуация «Третья линия»

Fig. 7. Sensitivity analysis of the number of death prevented over three years due to wider use of trastuzumab deruxtecan in different clinical situations compared to current practice: а — second-line; б — HER2-low metastatic breast cancer; в — third-line

Однако достижение таких результатов возможно только в условиях, когда обеспечивается доступность лекарственного препарата для пациентов. Первым шагом на пути к расширению доступности лечения с использованием ТД является включение препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). При этом, поскольку препарат вводится внутривенно, т.е. в условиях стационара, основным каналом его обеспечения после включения в Перечень ЖНВЛП должна стать система обязательного медицинского страхования. Для этого режимы лекарственной терапии, содержащие ТД, должны быть погружены в модель клинко-статистических групп.

При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать следующие ограничения.

Во-первых, для моделирования длительности терапии и ОВ пациентов использовались данные зарубежных клинических исследований и зарубежной реальной клинической практики. В условиях системы здравоохранения РФ выводы, полученные в ходе зарубежных рандомизированных исследований, не всегда могут быть применимы (за счет разницы в исходных характеристиках пациентов и подходах к их лечению).

Во-вторых, численность целевой популяции в исследовании была расчетной; ее оценки были основаны на большом количестве источников литературы. В реальности численность целевой популяции больных, которым показан ТД в России, может быть иной.

Выводы

К терапии ТД ежегодно могут приступать 3 609 пациентов в случае 2-й линии, 1 300 пациентов в случае 3-й линии и 2 260 пациентов в случае HER2-слабоположительного мРМЖ.

Всего за 3 года при переходе к использованию ТД по сравнению с текущей практикой можно предотвратить 1 461 случай смерти в рамках 2-й линии, 427 случаев смерти в рамках 3-й линии и 801 случай смерти в рамках терапии HER2-слабоположительного мРМЖ. Подобное снижение смертности позволит внести вклад в достижение целевого показателя смертности от новообразований в размере 21,61–24,81; 4,31–12,57 и 5,91–20,89 % соответственно.

Применение ТД для лечения мРМЖ в разных клинических ситуациях ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от ЗНО в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Постановление Правительства Российской Федерации № 2161 от 29 ноября 2022 г. «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения».
Decree of the Government of the Russian Federation No. 2161 from 29.11.2022 "Amendments to the State program of the Russian Federation "Development of Healthcare". (In Russ.).
2. 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, 2023. 239 с.
Situation with cancer care in Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2023. 239 p. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin et al. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2023. 275 p. (In Russ.).
4. Onitilo A.A., Engel J.M., Greenlee R.T., Mukesh B.N. Breast cancer subtypes based on ER/PR and HER2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival. Clin Med Res 2009;7(1–2):4–13. DOI: 10.3121/cmr.2009.825
5. Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F. et al. Clinical, pathological, and *PAM50* gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41523-020-00208-2
6. Hurvitz S.A., Hegg R., Chung W.-P. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2023 14;401(10371):105–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5
7. Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
8. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». 2021 г. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379>. Clinical guideline «Breast cancer». 2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379>. (In Russ.).
9. Elias A.D. Management of small T1a/b N0 breast cancers. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2012:10–9. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2012.32.68
10. Переводчикова Н.И. Неoadъювантная терапия больных метастатическим неоперабельным раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия 2012;(34):21–5. Perevodchikova N.I. Neoadjuvant therapy in patients with locally advanced inoperable breast cancer. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2012;(34):21–5. (In Russ.).
11. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика. Современная онкология 2017;19(1):9–16. Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Evolution of the neoadjuvant approach in patients with primary operable breast cancer in the last decade: A current trend or real clinical

- practice? *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2017;19(1):9–16. (In Russ.).
12. Rosen P.P., Saigo P., Braun D. et al. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg* 1981;193(1): 15–25. DOI: 10.1097/0000658-198101000-00003
 13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кадсила. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=574d65cc-a4ed-4547-80e4-07068294840c. Medication package insert for Kadcylla. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=574d65cc-a4ed-4547-80e4-07068294840c. (In Russ.).
 14. Von Minckwitz G., Huang Ch.-Sh., Mano M. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
 15. Swain S.M., Miles D., Kim S.-B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): End-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(4):519–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0
 16. 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(19):1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
 17. Chakraborty A., Bose Ch.K., Basak J. et al. Determinants of lymph node status in women with breast cancer: A hospital based study from eastern India. *Indian J Med Res* 2016;143(Suppl):S45–51. DOI: 10.4103/0971-5916.191761
 18. Hamilton E., Cortes J., Ozyilkan O. et al. nextMONARCH Phase 2 randomized clinical trial: Overall survival analysis of abemaciclib monotherapy or in combination with tamoxifen in patients with endocrine-refractory HR+, HER2– metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2022;195(1):55–64. DOI: 10.1007/s10549-022-06662-9
 19. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(7):1541–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
 20. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
 21. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
 22. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K. et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30(10):870–84. DOI: 10.1007/s12325-013-0060-1
 23. Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M. et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014;25(12):2357–62. DOI: 10.1093/annonc/mdu456
 24. Harvey V., Mouridsen H., Semiglazov V. et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4963–70. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.0294
 25. Yin L., Duan J.J., Bian X.W., Yu S.C. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):61. DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5
 26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: A patient-level meta-analysis of 100,000 women from 86 randomised trials. *Lancet* 2023;401(10384): 1277–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00285-4
 27. Senkus E., Delaloge S., Domchek S. et al. Olaparib efficacy in patients with germline *BRCA*-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the phase III OlympiAD trial. *Int J Cancer* 2023;153(4):803–14. DOI: 10.1002/ijc.34525
 28. Robson M.E., Tung N., Conte P. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4):558–66. DOI: 10.1093/annonc/mdz012
 29. Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(22):2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.
 30. Diéras V., Miles D., Verma S. et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): A descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):732–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1
 31. André F., Hee Park Y., Kim S.B. et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10390):1773–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
 32. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03523585>
 33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тайверб. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/taiverb-33541>. Medication package insert for Tyverb. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/taiverb-33541>. (In Russ.).
 34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Капецитабин. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aa8cd90e-b669-4535-a16d-16000f699b18&t=. Medication package insert for Capecitabine. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aa8cd90e-b669-4535-a16d-16000f699b18&t=. (In Russ.).
 35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энхерту. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d698bea-eb71-45f6-ad55-7d857f064aa6. Medication package insert for Enhertu. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d698bea-eb71-45f6-ad55-7d857f064aa6. (In Russ.).
 36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тразимера. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44f3f01a-522d-426f-aedd-466d961f8961. Medication package insert for Trazimera. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44f3f01a-522d-426f-aedd-466d961f8961. (In Russ.).
 37. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эрибулин Фармасинтез (эрибулин). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7fd4633-c9e9-4764-a830-8fb950b494f0. Medication package insert for Eribulin Farmasintez (eribulin). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7fd4633-c9e9-4764-a830-8fb950b494f0. (In Russ.).
 38. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Паклитаксел (паклитаксел). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3827a8f-470a-4c28-921d-bc40f3c2cb9c. Medication package insert for Paclitaxel (paclitaxel). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3827a8f-470a-4c28-921d-bc40f3c2cb9c. (In Russ.).
 39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гемцитабин. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3827a8f-470a-4c28-921d-bc40f3c2cb9c.

ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bfc00ea8-4d95-478b-bd4c-4e714243782a.

Medication package insert for Gemcitabine. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bfc00ea8-4d95-478b-bd4c-4e714243782a. (In Russ.).

40. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С.
Оценка вклада применения современных противоопухолевых

лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. Вопросы онкологии 2021;67(6):768–76.

Avxentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S.
Assessing the contribution of modern antitumor drugs to achieving the goals of the federal cancer control project. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2021;67(6):768–76. (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions. All authors made equivalent contributions to the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

А.С. Макаров / A.S. Makarov: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>

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.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-66-73>



Профилактика развития диастаза краев раны при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы

А.Х. Исмагилов¹, И.Ф. Камалетдинов¹, А.М. Ахметзянов¹, В.С. Добров², А.Р. Габдрахманова³

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36;

²ГБУЗ «Мурманский областной онкологический диспансер»; Россия, 183038 Мурманск, ул. Павлова, 6, корп. 2;

³Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; Россия, 420012 Казань, ул. Карла Маркса, 76

Контакты: Ильнур Фаритович Камалетдинов ilnur-faritovich@mail.ru

Основными проблемами восстановления молочной железы после мастэктомии являются полное разрушение всех структурных элементов молочной железы и недостаток покровных тканей, не позволяющий провести одномоментную установку импланта. Для решения данной проблемы прибегают к выполнению двухэтапной реконструкции — в настоящее время наиболее часто применяемому методу восстановления молочной железы. Особенность данного метода состоит в том, что после удаления экспандера, во время проведения второго этапа реконструкции, наблюдаются некоторая ретракция кожного покрова и уменьшение площади подготовленного кожного чехла. Таким образом, после установки постоянного импланта и ушивания операционной раны происходит натяжение кожного чехла вокруг установленного эндопротеза, при этом чем больше ретракция кожи, тем выраженнее проявляется натяжение, и, соответственно, увеличивается нагрузка на ушитую рану. В результате этого возрастает риск развития диастаза краев раны с обнажением эндопротеза, что ведет к необходимости удаления импланта. Следовательно, при проведении второго этапа реконструкции молочной железы очень важным элементом операции является ушивание послеоперационной раны, грамотное выполнение которого позволяет проводить профилактику экстррузии импланта.

Ключевые слова: реконструкция молочной железы, экспандер, имплант молочной железы, экстррузия импланта, профилактика экстррузии

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Ахметзянов А.М. и др. Профилактика развития диастаза краев раны при проведении двухэтапной реконструкции молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):66–73.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-66-73>

Prevention of the development of diastasis of the wound edges during two-stage breast reconstruction

A. Kh. Ismagilov¹, I. F. Kamaletdinov¹, A. M. Akhmetzyanov¹, V. S. Dobrov², A. R. Gabdrakhmanova³

¹Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia; 36 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

²Murmansk Regional Oncology Dispensary; Build. 2, 6 Pavlova St., Murmansk 183038, Russia;

³Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 76 Karla Marksa St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Ilnur Faritovich Kamaletdinov ilnur-faritovich@mail.ru

The main problem of breast reconstruction after a mastectomy is the complete destruction of all structural elements of the breast and the lack of integumentary tissues that do not allow carrying out one-stage breast reconstruction. To solve this problem, usually performing a two-stage reconstruction, which today is the most commonly used method of breast reconstruction. The peculiarity of this method is that after removal of the expander, during the second stage of reconstruction, some retraction of the skin and a decrease in the area of the prepared skin cover are observed. Thus,

after installing a permanent implant and suturing the surgical wound, the skin sheath is tightened around the installed endoprosthesis, while the greater the retraction of the skin, the more pronounced the tension appears and, accordingly, the load on the sutured wound increases. As a result, the risks of developing diastasis of the wound edges with the exposure of the endoprosthesis increase, which leads to the need to remove the implant. Therefore, when carrying out the second stage of breast reconstruction, a very important moment of the operation is the suturing of the postoperative wound, the competent implementation of which allows the prevention of implant extrusion.

Keywords: breast reconstruction, expander, breast implant, implant extrusion, extrusion prevention

For citation: Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F., Akhmetzyanov A.M. et al. Prevention of the development of diastasis of the wound edges during two-stage breast reconstruction. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):66–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-66-73>

Введение

По данным GLOBOCAN (2021), в 2020 г. в мире из 18 094 716 случаев злокачественных опухолей всех локализаций было зарегистрировано 2 261 419 (12,5 %) новых случаев рака молочной железы (РМЖ). В 2020 г. в мире РМЖ занял 1-е место по заболеваемости среди женского населения с частотой встречаемости 47,8 случая на 100 тыс. человек [1, 2].

Комбинированный и комплексный подход к лечению РМЖ является в настоящее время наиболее эффективной терапией, что обусловлено особенностями канцерогенеза и биологией опухолевого процесса. Данный подход подразумевает применение локального воздействия на опухоль и проведение системной терапии.

Основным методом локальной терапии РМЖ является хирургическое лечение, которое выполняется в первую очередь на начальных стадиях либо применяется после проведения неoadъювантной терапии в случаях первично неоперабельных форм заболевания. При этом, несмотря на рост числа органосохраняющих методов воздействия на первичную опухоль молочной железы, основным видом операций при РМЖ остается радикальная мастэктомия [3], выполнение которой технически подразумевает удаление молочной железы вместе с кожным чехлом и сосково-ареолярным комплексом [4, 5].

Хирургическое лечение пациенток с РМЖ позволяет добиться оптимального локального контроля над заболеванием и провести полноценное стадирование, однако в результате удаления органа возникает серьезный эстетический дефект. Утрата молочной железы становится причиной развития различных дисморфофобий и других психологических расстройств, влекущих за собой нарушение социализации женщины и ухудшение ее качества жизни [6–12].

В настоящее время в основные задачи лечебной деятельности входит не только излечение заболевания, но и повышение качества жизни больных, в результате чего реконструктивная хирургия прочно укрепилась в комплексе комбинированного лечения пациенток с РМЖ как этап психологической реабилитации,

направленный на улучшение качества жизни [13–15]. При этом наблюдается тенденция к росту числа реконструктивных операций, направленных на восстановление молочной железы: в 2010 г. общее число реконструктивных операций составило 93 083, в то время как за 2022 г. данное значение увеличилось до 151 641 случая, таким образом, за последние 12 лет количество проведенных реконструктивных операций увеличилось на 61,4 % [16].

Наиболее распространенным способом реконструкции молочной железы в настоящее время является использование грудных эндопротезов, которые применяются в 75,1 % случаев [16–21]. Основные проблемы восстановления молочной железы после выполненной мастэктомии заключаются в полном разрушении всех структурных элементов молочной железы и недостатке покровных тканей, не позволяющем провести одномоментную установку импланта. Для решения данной проблемы прибегают к выполнению двухэтапной реконструкции, которая в настоящее время является наиболее часто применяемым методом восстановления молочной железы, используемым в 60,6 % всех случаев реконструкции молочной железы [16, 22].

Первый этап двухэтапной реконструкции молочной железы направлен на восстановление требуемой площади покровных тканей, необходимой для установки на втором этапе постоянного импланта.

Проведение первого этапа (экспандерной дерматензии) основано на свойстве кожного покрова увеличивать свою площадь в ответ на избыточную нагрузку растяжения, что происходит в результате постепенного увеличения экспандера в объеме за счет наполнения его физиологическим раствором. При этом истинный рост кожи наблюдается только в результате превышения предела нагрузки растяжения, в противном случае происходит только ее упругая деформация растяжения [23]. В результате этого при постепенном увеличении объема экспандера сначала растягивается кожа, но при дальнейшем наполнении эндопротеза в некоторых участках превышает предел нагрузки и происходит истинный рост кожного покрова [24, 25]. Таким образом, после

завершения наполнения экспандера физиологическим раствором до необходимого объема на одних участках наблюдается истинный рост кожи, в то время как на других она находится в состоянии растяжения в результате давления экспандера изнутри на кожный покров [26].

Выполнение второго этапа реконструкции заключается в замене экспандера на постоянный имплант, устанавливаемый в сформированный мягкотканый карман [27]. Однако удаление экспандера приводит к тому, что исчезает сила, оказывающая давление на кожу, в результате чего наблюдаются ретракция тех участков кожного покрова, которые находятся в состоянии упругого растяжения, и уменьшение площади подготовленного кожного чехла [28]. По сообщениям разных авторов, данная ретракция кожи и, соответственно, уменьшение ее площади составляют до 30 % [29]. Таким образом, после установки постоянного импланта и ушивания операционной раны происходит натяжение кожного чехла вокруг установленного эндопротеза, при этом чем больше ретракция кожи, тем выраженнее проявляется натяжение. Имплант, обладая заданным объемом и памятью формы, в свою очередь, давит изнутри на стянутые покровные ткани, противодействуя деформирующей силе, которая прямо пропорциональна отношению объема эндопротеза к объему предварительно сформированного для него мягкотканного кармана.

При этом чем выше сила давления эндопротеза изнутри на покровные ткани, тем выше риск формирования атрофического (широкого) рубца или диастаза краев раны, который может развиваться до этапа ее полной эпителизации. В случае расхождения краев раны происходит обнажение стенки импланта с его инфицированием экзогенной микрофлорой, которая становится источником распространения инфекции на все перипротезное пространство, а оболочка эндопротеза — матрицей по поддержанию инфекции. Данное осложнение ведет к необходимости удаления импланта.

Таким образом, во время проведения второго этапа реконструкции молочной железы, после удаления экспандера, в результате упругой деформации наблюдается некоторая ретракция кожного чехла. Имплант, установленный в сформированный для него мягкотканый карман, за счет своего объема и массы оказывает изнутри давление на окружающие ткани. Все это приводит к увеличению натяжения краев раны и регенерации в условиях воздействия силы натяжения, что повышает риск развития диастаза краев раны. Следовательно, при проведении второго этапа реконструкции молочной железы очень важным элементом операции является ушивание послеоперационной раны, грамотное выполнение которого позволяет проводить профилактику экстррузии импланта с его после-

дующим удалением. По данным Американского общества пластических хирургов, общее число осложнений, приведших к удалению имплантов, в 2022 г. составило 24 316 случаев. По мнению зарубежных специалистов, частота некрозов послеоперационной раны может достигать 21 %, в свою очередь, инфицирование раны отмечается в 0–7 % случаев; все это является причиной экстррузии импланта с последующим удалением эндопротеза [30].

Общехирургический принцип ушивания ран

Общехирургическим каноном ушивания операционной раны является послойное наложение швов с сопоставлением однородных тканей, в результате чего рана ушивается в одной плоскости [31]. Однако использование данного метода не позволяет в должной степени провести профилактику развития диастаза, что обусловлено особенностями строения покрывающих имплант тканей.

Внутренним слоем покровных тканей являются скелетные мышцы, которые состоят из мышечных волокон, образующих параллельно расположенные пучки, окутанные соединительнотканной сумкой (перимизием), соединенные между собой поперечными перегородками, состоящими из рыхлой волокнистой соединительной ткани [32]. При этом в ответ на давление экспандера происходит истончение мышечного слоя из-за разволокнения скелетной мышцы по ходу волокон. В результате этого на момент проведения второго этапа реконструкции внутренний слой покровных тканей представляет собой тонкую полоску мышечной ткани, при несостоятельности которого имплант начинает оказывать давление непосредственно на кожный чехол. Это, в свою очередь, приводит к более сильному воздействию давления эндопротеза на свежий рубец, повышающему риск развития диастаза. Происходит это потому, что прочность рубца на 5–10-й день после операции, т. е. к моменту снятия кожных швов, достигает только 5–10 % от прочности интактной кожи, с дальнейшим ее увеличением по мере созревания рубца, однако даже через 100–120 дней она составляет только 45–70 % от прочности неповрежденной кожи [33].

Кроме того, необходимо отметить, что при проведении реконструктивной операции возникает риск развития общехирургических осложнений, в частности инфекционных, в области кожной раны и скопления серозной жидкости в перипротезной полости [34–44]. При возникновении инфекционного процесса в области кожной раны, в случае, когда кожный чехол остается прикрепленным к подлежащим мышцам и рана ушивается в одной плоскости, он перемещается на нижележащий мышечный слой, под которым непосредственно располагается эндопротез, что вызывает обсеменение его оболочки инфекционным агентом

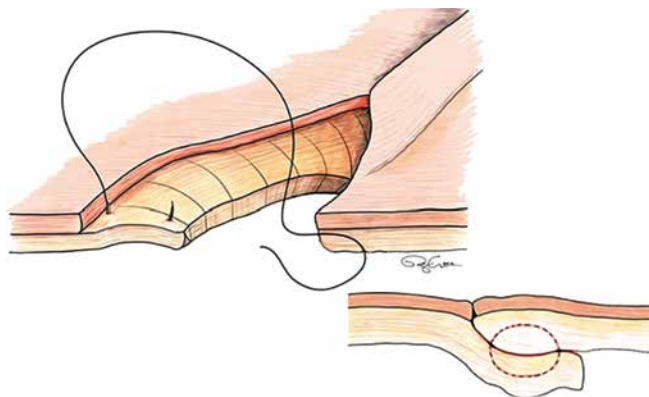


Рис. 1. Схематичное изображение создания деэпителизированного кожного лоскута для изоляции кожной раны [45]

Fig. 1. Scheme of the creation of a deepithelialized skin flap for isolating a skin wound [45]

с вытекающей отсюда необходимостью удаления имплантата. К тому же избыточное скопление серозной жидкости в перипротезной полости может приводить к ее просачиванию через пучки мышечных волокон и ушитую в одной плоскости рану, что ухудшает процесс регенерации и увеличивает риск расхождения ее краев.

Таким образом, обычное послойное ушивание операционной раны в условиях предшествующей экспан-дерной дерматензии и установленного на втором этапе имплантата не позволяет в должной степени провести профилактику диастаза краев раны и связанной с этим экстрюзии эндопротеза.

Методы укрепления послеоперационного рубца, применяемые для профилактики развития диастаза

В настоящее время разработан ряд методик, позволяющих укрепить послеоперационную рану и избежать вышеперечисленных осложнений. Известен

способ ушивания раны за счет создания деэпителизированного кожного лоскута (рис. 1) [45].

Данный метод заключается в проведении эллипсовидной деэпителизации верхнего или нижнего края раны на ширину 1,0–1,5 см. Далее деэпителизированный кожный лоскут заводят под противоположный край раны таким образом, чтобы эпидермальные края соприкасались между собой, и подшивают узловыми швами к глубоким слоям дермы. При применении данной техники формируется дермальная дупликатура за счет ушивания раны внахлест, а раневой канал приобретает изогнутое направление. Использование данного метода позволяет проводить профилактику расхождения кожных краев раны и экстрюзии имплантата за счет удвоения количества покровных тканей в области рубца. Также благодаря наличию изогнутого раневого канала происходит предупреждение просачивания серозной жидкости, скапливающейся в раннем послеоперационном периоде в перипротезной полости.

Помимо неоспоримых преимуществ данная методика имеет и ряд недостатков. В частности, проведение деэпителизации кожи на ширину 1,0–1,5 см приводит к уменьшению площади кожного чехла, избыток которого необходим для создания каплевидной, птозированной формы реконструируемой молочной железы, при которой имплант опускается кпереди от инфра-маммарной складки, что влечет за собой ухудшение эстетического результата реконструируемой молочной железы. Кроме того, удвоение покровных тканей в области рубца приводит к его утолщению и нарушению однородности тактильных характеристик реконструированной груди.

Следующий способ ушивания раны предполагает использование капсулы эндопротеза (рис. 2).

После извлечения экспандера осуществляют П-образный разрез переднего листка капсулы на 1,5 см не

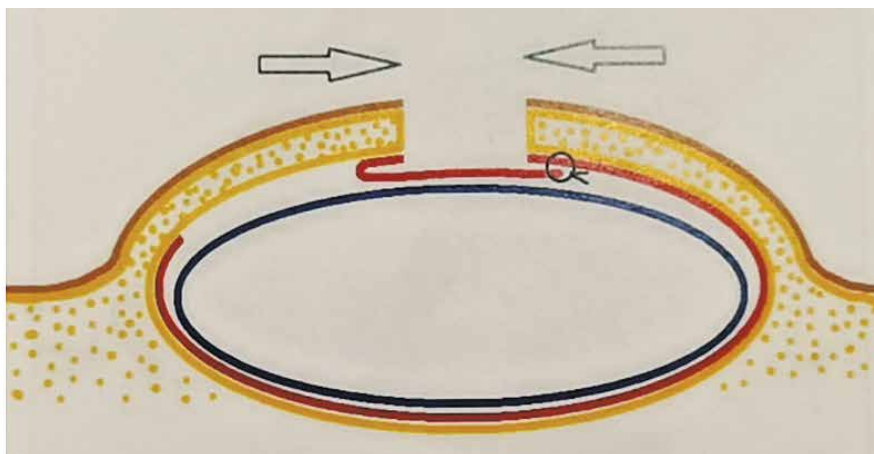
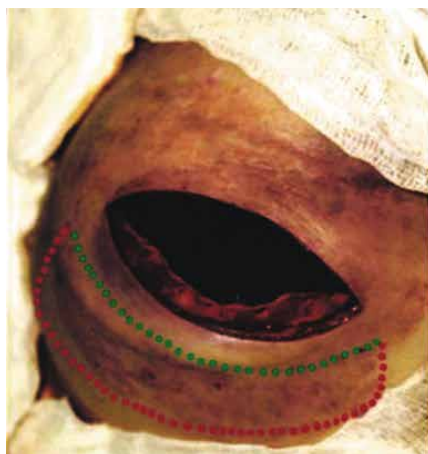


Рис. 2. Схематичное изображение способа изоляции кожной раны с использованием деэпителизированного кожного лоскута [46]

Fig. 2. Scheme of a method for isolating a skin wound using a deepithelialized skin flap [46]

доходя до края раны. Капсулу отсепаровывают от вышележащих покровных тканей, сохраняя ее прикрепление у края раны. После установки грудного импланта свободный край капсулярного лоскута ротируют на 180° и подшивают непрерывным швом к капсуле противоположной стороны, заходя за край раны на 1,5 см [46].

Данный метод способствует укрытию импланта и его изоляции от кожной раны за счет использования соединительнотканной капсулы. Капсула представляет собой разновидность рубцовой ткани с плотной структурой и малыми эластичными свойствами, которая позволяет надежно фиксировать края раны между собой, так как менее склонна к прорезыванию и растяжению. За счет сохранения прикрепления капсулы к вышележащей мышце, обладающей сократительной функцией, происходит противодействие силе давления импланта изнутри на кожный чехол. К тому же наличие у капсулы барьерной функции приводит к предупреждению просачивания серозной жидкости через операционную рану.

Однако, несмотря на свои преимущества, указанный метод имеет ряд недостатков. При создании свободного капсулярного лоскута с сохранением прикрепления к покровным тканям у края раны необходима его мобилизация от вышележащих тканей, проводимая в противоположной плоскости работы хирурга, что в техническом исполнении довольно трудоемко. За счет данной особенности мобилизации капсулярного лоскута увеличиваются время выполнения оперативного вмешательства и длительность наркоза. В результате создания дубликатуры капсулы формируется ограниченная полость, расположенная между верхней и нижней стенками капсулы, в которой возможно скопление серозной жидкости. Образование серомы в сформированной межкапсулярной полости требует выполнения пункции, однако ее расположение непосредственно над поверхностью импланта повышает риск его повреждения иглой.

Еще один метод ушивания раны предполагает использование деэпидермизированного аутодермотрансплантата (рис. 3).

Технический результат достигается тем, что на передней поверхности брюшной стенки выкраивается свободный деэпидермизированный аутодермотрансплантат, который подшивают к клетчатке верхнего и нижнего края послеоперационной раны после установки постоянного импланта [47]. В результате происходит надежная изоляция эндопротеза от кожной раны с формированием изогнутого раневого канала.

Однако данный метод имеет ряд недостатков. Для забора аутодермотрансплантата необходимо провести забор лоскута с передней поверхности брюшной стенки, из-за чего происходит травматизация донорской зоны с наличием дополнительного рубца на теле.

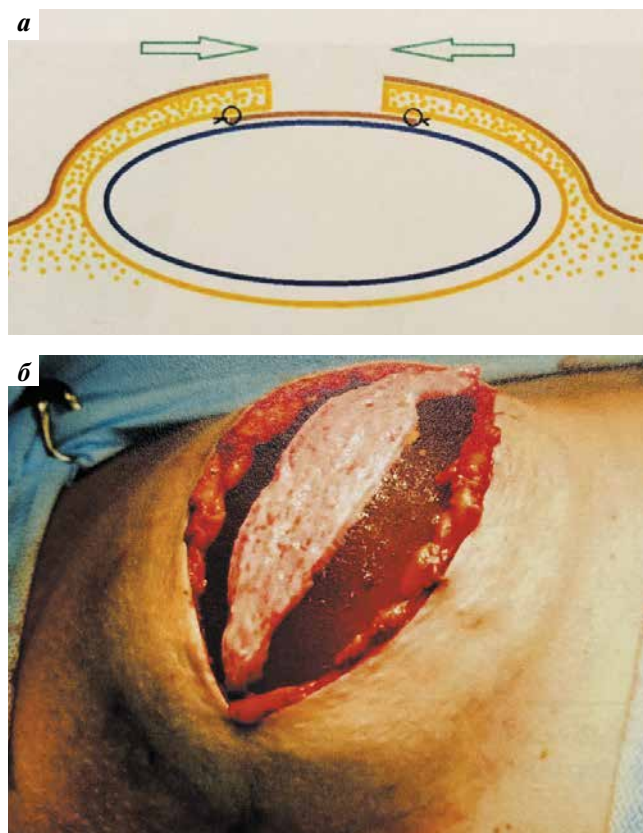


Рис. 3. Создание деэпидермизированного аутодермотрансплантата: схематичное изображение (а) и периоперационная фотография (б) [47]
Fig. 3. Creation of a deepidermalized autodermgraft: scheme (a) and perioperative photo (b) [47]

Поскольку лоскут переносится свободно, появляется риск возникновения некроза аутодермотрансплантата. Отсроченный недостаток данного метода состоит в утолщении послеоперационного рубца, возникающем в результате дубликатуры дермы, что, в свою очередь, ухудшает эстетическую составляющую реконструируемой молочной железы.

Также существует метод ушивания раны с использованием различных биоматериалов, таких как ацеллюлярный дермальный матрикс и твердая мозговая оболочка. При их использовании в проекции послеоперационной раны под покровные ткани устанавливают аллоимплантат, на всем протяжении изнутри перекрывая по 3 см от краев раны. Во время ушивания аллоимплантат фиксируют 3–4 узловыми швами к краям раны. Данные биоматериалы способствуют надежному укрытию импланта и его изоляции от кожной раны, а также препятствуют просачиванию серозной жидкости через операционную рану [48].

Существенным недостатком применения данных биоматериалов является их высокая стоимость, что ограничивает их использование в медицинских учреждениях из-за повышенной материальной нагрузки на организацию.

Заключение

Проблема развития диастаза краев раны и следующей за этим экстружии импланта после проведения второго этапа реконструктивной операции по восстановлению молочной железы остается актуальной по сей день. Существующие методы ее профилактики при своих преимуществах имеют и ряд недостатков, не позволяющих остановить поиск решения данной проблемы, таких как эстетические и тактильные де-

формации в области послеоперационного рубца, уменьшение объема кармана для установки импланта, некротические осложнения и высокая стоимость при использовании алломатериалов. Таким образом, разработка и внедрение новых методов ушивания раны является актуальной задачей, решение которой позволит минимизировать проблему экстружии импланта и сопутствующие ей осложнения, а также снизит экономическую нагрузку на медицинские учреждения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак молочной железы: учебное пособие. Под ред. В.П. Летягина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 8, 9. Breast cancer: A study guide. Ed. by V.P. Letyagin. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. Pp. 8, 9. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Афанасьева З.А. Применение оригинального метода восстановления инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы. Вопросы онкологии 2017;63(4):598–605. Ismagilov A.Kh., Ramaletdinov I.F., Afanasyeva Z.A. Application of an original method for restoring the inframammary fold during two-stage breast reconstruction. Voprosi onkologii = Oncology Issues 2017;63(4):598–605. (In Russ.).
4. Малыгин С.Е. Мастэктомия: рождение, эволюция и современное значение в лечении и профилактике рака молочной железы. Фундаментальная онкология и экспериментальная медицина 2015;4(15):4–7. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4-3-13 Malygin S.E. Mastectomy: Birth, evolution and modern significance in the treatment and prevention of breast cancer. Fundamentalnaya onkologiya i eksperimentalnaya meditsina = Basic Oncology and Experimental Medicine 2015;4(15):4–7. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4-3-13
5. Выхристюк Ю.В., Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В. и др. Профилактика развития рака молочной железы. Южно-Российский онкологический журнал 2021;2(1):50–6. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-1-6 Vykhristyuk Yu.V., Roytberg G.E., Dorosh Zh.V. et al. Preventive measures against development of breast cancer. Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer 2021;2(1):50–6. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-1-6
6. Моногарова М.А., Бит-Сава Е.М., Курбанова М.Г., Дамения А.О. Оценка качества жизни больных раком молочной железы после хирургического лечения. Профилактическая и клиническая медицина 2020;3(76):93–8. Monogarova M.A., Bit-Sava E.M., Kurbanova M.G., Damiya A.O. Assessment of the quality of life of patients with breast cancer after surgical treatment. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and Clinical Medicine 2020;3(76):93–8. (In Russ.).
7. Приходько К.А., Долгова М.В., Птух Е.Я., Стегний К.В. Стратегии переживания травматического события у женщин с раком молочной железы. Паллиативная медицина и реабилитация 2016;(3):44–8. Prikhodko K.A., Dolgova M.V., Ptukh E.Ya., Stegnyy K.V. Strategies for experiencing a traumatic event in women with breast cancer. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation 2016;(3):44–8. (In Russ.).
8. Березанцев А.Ю., Монасыпова Л.И., Стражев С.В. Клинико-психологические аспекты реабилитации женщин, страдающих раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(1):8–12. DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-1-8-12 Berezantsev A.Yu., Monasykova L.I., Strazhev S.V. Clinical and psychological aspects of rehabilitation of women with breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2012;(1):8–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-1-8-12
9. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В. и др. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии 2017;63(3):375–84. Semiglazov V.F., Merabishvili V.M., Semiglazov V.V. et al. Epidemiology and screening of breast cancer. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2017;63(3):375–84. (In Russ.).
10. Гигинейшвили Г.Р., Котенко Н.В., Ланберг О.А. Применение арт-психотерапии у женщин после мастэктомии по поводу рака молочной железы. Вестник восстановительной медицины 2019;6(94):22–6. Gigineyshvili G.R., Kotenko N.V., Lanberg O.A. Art-psychotherapy in women after mastectomy for breast cancer. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Restorative Medicine 2019;6(94):22–6. (In Russ.).
11. Dauplat J., Kwiatkowski F., Rouanet P. et al. Quality of life after mastectomy with or without immediate breast reconstruction. Br J Surg 2017;104(9):1197–206. DOI: 10.1002/bjs.10537
12. Kim M.-S., Kim S.Y., Kim J.-H. et al. Depression in breast cancer patients who have undergone mastectomy: A national cohort study. PLoS One 2017;12(4):e0175395. DOI: 10.1371/journal.pone.0175395
13. Боровиков А.М. Восстановление груди после мастэктомии. М., 2000. 287 с. Borovikov A.M. Breast repair after mastectomy. Moscow, 2000. 287 p. (In Russ.).
14. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф. Качество жизни пациентов от применяемого метода формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы. Поволжский онкологический вестник 2019;1(10):42–51. Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F. The quality of life of patients depends on the method used to form an inframammary fold during two-stage breast reconstruction. Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Volga Oncological Bulletin 2019;1(10):42–51. (In Russ.).
15. Камалетдинов И.Ф., Исмагилов А.Х. Сравнительная оценка качества жизни пациентов в зависимости от применяемого метода формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы. Опухоли женской

- репродуктивной системы 2019;1(15):12–8.
DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-12-18
Kamaletdinov I.F., Ismagilov A.Kh. Comparative assessment of the quality of life of patients depending on the method used to form an inframammary fold during two-stage breast reconstruction. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2019;1(15):12–8.
DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-12-18
16. Plastic Surgery Statistics Report in 2022. ASPS (American Society of Plastic Surgeons). Available at: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2022.pdf>.
 17. Савельев В.Н., Ткачев М.В., Кочетков Р.И. и др. Альтернативный способ для одноэтапной реконструкции у больных с диагнозом «рак молочной железы». *Поволжский онкологический вестник* 2017;4(31):40–3.
Savelyev V.N., Tkachev M.V., Kochetkov R.I. et al. Alternative method for onestage reconstruction in patients with diagnosis of breast cancer. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Volga Oncological Bulletin* 2017;4(31):40–3. (In Russ.).
 18. Приходько К.А., Птух Е.Я., Стегний К.В. Одномоментная реконструкция молочной железы с использованием имплантатов и ацеллюлярного дермального матрикса. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2017;1(67):93–5.
Prikhodko K.A., Ptukh E.Ya., Stegnyy K.V. Immediate breast reconstruction using implants and acellular dermal matrix. *Tikhookeanskiy medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2017;1(67):93–5. (In Russ.).
 19. Meshulam-Derazon S., Shay T., Lewis S., Adler N. Immediate breast reconstruction: Comparative outcome study of one-stage direct-to-implant and two-stage/tissue expander techniques. *Isr Med Assoc J* 2018;20(6):340–4.
 20. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Использование биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018;14(1):28–37.
DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-28-37
Zikiryakhodzaev A.D., Shirokikh I.M., Ablitsova N.V. et al. Biological and synthetic materials in reconstructive surgery for breast cancer treatment (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2018;14(1):28–37. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-28-37
 21. Caputo G.G., Zingaretti N., Kiprianidis I. et al. Quality of life and early functional evaluation in direct-to-implant breast reconstruction after mastectomy: A comparative study between prepectoral versus dual-plane reconstruction. *Clin Breast Cancer* 2021;21(4):344–51. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.11.013
 22. Yoon A.P., Qi J., Brown D.L. et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. *Breast* 2018;37:72–9. DOI: 10.1016/j.breast.2017.10.009
 23. Razzak M.A., Hossain M.S., Radzi Z.B. et al. Cellular and molecular responses to mechanical expansion of tissue. *Front Physiol* 2016;7:540. DOI: 10.3389/fphys.2016.00540
 24. Purnell C.A., Gart M.S., Buganza-Tepole A. et al. Determining the differential effects of stretch and growth in tissue-expanded skin: Combining isogeometric analysis and continuum mechanics in a porcine model. *Dermatol Surg* 2018;44(1):48–52.
DOI: 10.1097/DSS.0000000000001228
 25. Zöllner A.M., Holland M.A., Honda K.S. et al. Growth on demand: Reviewing the mechanobiology of stretched skin. *J Mech Behav Biomed Mater* 2013;28:495–509. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2013.03.018
 26. Schwartz J.D. Early expander-to-implant exchange after postmastectomy reconstruction reduces rates of subsequent major infectious complications. *Plast Reconstr Surg* 2020;8(12):3275.
DOI: 10.1097/gox.0000000000003275
 27. Schwartz J.D. Early expander-to-implant exchange after postmastectomy reconstruction reduces rates of subsequent major infectious complications. *Plast Reconstr Surg* 2020;8(12):3275.
DOI: 10.1097/gox.0000000000003275
 28. Agrawal K., Agrawal S. Tissue regeneration during tissue expansion and choosing an expander. *Indian J Plast Surg* 2012;45(1):7–5.
DOI: 10.4103/0970-0358.96566
 29. Guan Q., Du X., Shao Y. et al. Three-dimensional simulation of scalp soft tissue expansion using finite element method. *Comput Math Methods Med* 2014;2014:360981.
DOI: 10.1155/2014/360981
 30. Bertozzi N., Pesce M., Santi P., Raposio E. Tissue expansion for breast reconstruction: Methods and techniques. *Ann Med Surg (Lond)* 2017;21:34–4. DOI: 10.1016/j.amsu.2017.07.048
 31. Маслов В.И., Шапкин Ю.Г. Малая хирургия. Руководство. М.: Инфра-М, 2016. 248 с.
Maslov V.I., Shapkin Yu.G. Minor surgery. Manual. Moscow: Infra-M, 2016. 248 p. (In Russ.).
 32. Терентьев А.А. Биохимия мышечной ткани: учебное пособие. М.: ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 2019. 76 с.
Terentyev A.A. Biochemistry of muscle tissue: A textbook. Moscow: FGBOU VO “RNIMU im. N.I. Pirogova” Minzdrava Rossii, 2019. 76 p. (In Russ.).
 33. Соколов В.Н., Аветиков Д.С. Пластическая реконструктивно-восстановительная и косметическая хирургия. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 340 с.
Sokolov V.N., Avetnikov D.S. Plastic, reconstructive and cosmetic surgery. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2004. 340 p. (In Russ.).
 34. Piper M.L., Roussel L.O., Koltz P.F. et al. Characterizing infections in prosthetic breast reconstruction: A validity assessment of national health databases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017;70(10):1345–53. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.05.004
 35. Ozturk C., Ozturk C.N., Platek M. et al. Management of expander- and implant-associated infections in breast reconstruction. *Aesthet Plast Surg* 2020;44(6):2075–82. DOI: 10.1007/s00266-020-01923-8
 36. Song J.H., Kim Y.S., Jung B.K. et al. Salvage of infected breast implants. *Arch Plast Surg* 2017;44(6):516–22.
DOI: 10.5999/aps.2017.01025
 37. Heidemann L.N., Gunnarsson G.L., Salzberg C.A. et al. Complications following nipple-sparing mastectomy and immediate acellular dermal matrix implant-based breast reconstruction – a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018;6(1):e1625.
DOI: 10.1097/GOX.0000000000001625
 38. Radovanovic Z., Ranisavljevic M., Radovanovic D. et al. Nipple-sparing mastectomy with primary implant reconstruction in breast cancer patients: Surgical and oncological outcome. *Eur J Cancer* 2018;92:70. DOI: 10.1159/000489317
 39. Shin B.H., Kim B.H., Kim S. et al. Silicone breast implant modification review: Overcoming capsular contracture. *Biomater Res* 2018;22:37.
 40. Sobti N., Weitzman R.E., Nealon K.P. et al. Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Sci Rep* 2020;10(1):1137.
DOI: 10.1186/s40824-018-0147-5
 41. Хохлова О.В., Пржедецкий Ю.В., Захарова Н.А. и др. Осложнения кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной аллопластикой у больных раком молочной железы. Современные проблемы науки и образования 2015;5.
Khokhlova O.V., Przhedetskiy Yu.V., Zakharova N.A. et al. Complications of skin-sparing mastectomy with simultaneous alloplasty in breast cancer patients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2015;5. (In Russ.).
 42. Woerdeman L.A., Hage J.J., Hofland M.M., Rutgers E.J. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(2):455–63. DOI: 10.1097/01.prs.0000246379.99318.74

43. Berry T., Brooks S., Sydow N. et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2010;17(Suppl 3):202–10. DOI: 10.1245/s10434-010-1261-3
44. Wilkins E.G., Hamill J.B., Kim H.M. et al. Complications in postmastectomy breast reconstruction one-year outcomes of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium (MROC) study. *Ann Surg* 2018;1(267):164–70. DOI: 10.1097/sla.0000000000002033
45. Cauley R.P., Liao E.C. Deepithelialization and extended dermal apposition: A technique for closure of high-risk incisions in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;4(7):e802. DOI: 10.1097/gox.0000000000000791
46. Пржедецкий Ю.В., Пржедецкая В.Ю., Хохлова О.В. Способ хирургической профилактики и лечения экстррузии силиконового имплантата при реконструктивных операциях на молочной железе. Патент РФ на изобретение № 2596090/27.08.16. Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/9d/17/5c/2ef0a13a94b104/RU2596090C1.pdf>. Przhedetskiy Yu.V., Khokhlova O.V., Przhedetskaya V.Yu. A method for surgical prevention and treatment of silicone implant extrusion during reconstructive operations on the mammary gland. Patent RF for invention No. 2596090/27.08.16. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/9d/17/5c/2ef0a13a94b104/RU2596090C1.pdf>. (In Russ.)
47. Пржедецкий Ю.В., Хохлова О.В., Пржедецкая В.Ю. Способ профилактики экстррузии силиконового имплантата после кожесохранивающей мастэктомии. Патент РФ на изобретение № 2591784/20.07.16. Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/da/42/80/bb4b3014f2359d/RU2591784C1.pdf>. Przhedetskiy Yu.V., Khokhlova O.V., Przhedetskaya V.Yu. A method for preventing extrusion of a silicone implant after skin-sparing mastectomy. Patent RF for invention No. 2591784/20.07.16. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/da/42/80/bb4b3014f2359d/RU2591784C1.pdf>. (In Russ.)
48. Закиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н., Джабраилова Д.Ш. и др. Способ профилактики и лечения протрузии или экстррузии эндопротеза после реконструкции молочной железы. Патент РФ на изобретение № 2749127/04.06.21. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2749127C2_20210604.pdf. Zikiryakhodzhaev A.D., Usov F.N., Dzhabrailova D.Sh. et al. A method for the prevention and treatment of protrusion or extrusion of an endoprosthesis after breast reconstruction. Patent RF for invention No. 2749127/04.06.21. Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2749127C2_20210604.pdf. (In Russ.)

Вклад авторов

А.Х. Исмагилов: разработка дизайна исследования;
И.Ф. Камалетдинов: обзор публикаций по теме статьи и их анализ;
А.М. Ахметзянов, В.С. Добров, А.Р. Габдрахманова: написание статьи.

Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov: development design research;
I.F. Kamalutdinov: review and analysis of articles on the topic of the article;
A.M. Akhmetzyanov, V.S. Dobrov, A.R. Gabdrakhmanova: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Х. Исмагилов / A.Kh. Ismagilov: <https://orcid.org/0000-0003-4205-6507>
И.Ф. Камалетдинов / I.F. Kamalutdinov: <https://orcid.org/0000-0003-4725-967X>
А.М. Ахметзянов / A.M. Akhmetzyanov: <https://orcid.org/0009-0002-0831-6088>
В.С. Добров / V.S. Dobrov: <https://orcid.org/0009-0005-3498-5834>

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/10.17650/1994-4098-2024-16-2-74-82>



Нет ничего более неясного, чем очевидный факт: клинический случай рака молочной железы, ассоциированного с синдромом Пейтца–Йегерса

Н.А. Зайцев¹, И.В. Колядина^{1, 2}, С.В. Хохлова^{1, 2}, В.В. Родионов², И.В. Поддубная¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Никита Андреевич Зайцев n.zaytsev.md@yandex.ru

В статье приведен обзор мировых исследований по вопросам этиологии, диагностики и лечения синдрома Пейтца–Йегерса, а также риск развития злокачественных новообразований различной локализации на фоне данной генетической аномалии. Представлен клинический случай синдрома Пейтца–Йегерса, который ассоциировался с развитием рака молочной железы в молодом возрасте в 2 поколениях (мать и дочь). Несмотря на характерную клиническую картину (множественные гамартомные полипы с манифестацией в детском возрасте и наличие кожно-слизистой пигментации у самой женщины и ее ближайших родственников), диагноз генетического заболевания был установлен только при обращении к онкологам с возникшим раком молочной железы, что подтверждает необходимость популяризации информации о данной генетической проблеме как среди онкологов, так и среди врачей общей практики.

Ключевые слова: синдром Пейтца–Йегерса, рак молочной железы, гамартомные полипы, мутация гена *STK11*, «чернильная» кожно-слизистая пигментация (лентиго)

Для цитирования: Зайцев Н.А., Колядина И.В., Хохлова С.В. и др. Нет ничего более неясного, чем очевидный факт: клинический случай рака молочной железы, ассоциированного с синдромом Пейтца–Йегерса. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):74–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-74-82>

There is nothing more obscure than the obvious fact: a case report of breast cancer associated with Peitz–Jeghers syndrome

N.A. Zaytsev¹, I.V. Kolyadina^{1, 2}, S.V. Khokhlova^{1, 2}, V.V. Rodionov², I.V. Poddubnaya¹

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

²V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Nikita Andreevich Zaytsev n.zaytsev.md@yandex.ru

This article provides a review of studies analyzing the etiology, diagnosis, and treatment of Peitz–Jeghers syndrome, as well as the risk of cancer of different locations in patients with this genetic disorder. We report a case of Peitz–Jeghers syndrome associated with breast cancer in young women in two generations (mother and daughter). Despite specific clinical manifestations (multiple hamartomatous polyps developing in childhood and ink-black mucous pigmentation in the woman and her immediate relatives), Peitz–Jeghers syndrome was diagnosed only after breast cancer development and consultation with oncologists. This confirms the need for informing both oncologists and general practitioners about this genetic disorder.

Keywords: Peitz–Jeghers syndrome, breast cancer, hamartomatous polyps, *STK11* gene mutations, ink-black mucous pigmentation (lentigo)

For citation: Zaytsev N.A., Kolyadina I.V., Khokhlova S.V. et al. There is nothing more obscure than the obvious fact: a case report of breast cancer associated with Peitz–Jeghers syndrome. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):74–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-74-82>

Синдром Пейтца–Йегерса (СПЙ) – редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное наличием мутации в гене *STK11* и характеризующееся возникновением множественных гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте (преимущественно в тощей кишке) и появлением «чернильной» кожно-слизистой пигментации [1]. Частота заболеваемости СПЙ варьирует от 1:8000 до 1:200 000 новорожденных и не зависит от пола и расовой принадлежности [2–4]. Пациенты с СПЙ имеют высокий риск развития злокачественных опухолей различной локализации; риск развития рака молочной железы (РМЖ) при данном генетическом заболевании широко варьирует от 19,3 до 54 % [1].

Синдром Пейтца–Йегерса впервые описан в 1896 г. британским врачом J. Hutchinson; автор представил клиническое наблюдение сестер-близнецов с уникальной «чернильной» пигментацией губ и рта и необычной судьбой: одна сестра погибла от кишечной непроходимости в возрасте 20 лет, а вторая умерла от РМЖ в возрасте 52 лет [5]. В 1921 г. голландский врач J. Peutz сообщил о семье, в которой у отца и 5 из 7 детей были отмечены многочисленные темные пигментированные пятна на губах, лице и в полости рта. Каких-либо жалоб у отца не было; в противоположность этому, у детей отмечены приступы болей в животе коликообразного характера и наличие кровотечений из прямой кишки; у 2 детей при обследовании выявлены полипы тонкой и толстой кишки, а еще 2 ребенка погибли от кишечной непроходимости в возрасте 11 и 20 лет [6]. В 1942 г. доктор H. Jeghers опубликовал собственные данные о 10 случаях подобного полипоза в одной семье [7]. В результате в 1954 г. A. Bruwer и соавт. из клиники Мейо ввели эпоним «синдром Пейтца–Йегерса», который принят по настоящее время [5].

Этиология СПЙ. В 1997 г. была обнаружена связь между возникновением СПЙ и хромосомой 19p13.3 [8, 9], а уже в 1998 г. 2 независимые исследовательские группы под руководством D.E. Jenne и A. Hemminki сообщили о выявлении генетической причины возникновения данного синдрома – мутации в гене *STK11* (serine/threonine kinase gene), также известном как ген *LKB1* (liver kinase B1), кодирующем белок из 433 аминокислот [10, 11]. Мутация в гене *STK11/LKB1* обнаруживается примерно в 30–70 % случаев развития данного синдрома при спорадическом характере и у ≥70 % пациентов – при наличииотягощенного семейного анамнеза [2].

Ген *STK11/LKB1* является важным опухолевым супрессором. В 2002 г. L.I. Yoo и соавт. предположили, что именно этот ген позволяет эпителиальным клеткам тонкого кишечника постоянно реплицироваться, не подвергаясь злокачественному перерождению [12]. В подтверждение этого исследовательской группой было доказано, что экспрессия данного гена максимальна в криптах и на вершинах ворсинок тонкого кишечника, которые являются местами с наиболее высоким уровнем апоптоза клеток. *STK11/LKB1* экспрессируется как в тканях взрослого человека, так и в тканях плода. Особенно выражена экспрессия белка в сердце, печени, скелетных мышцах, пищеводе, поджелудочной железе и яичках [13].

Ген *STK11/LKB1* регулирует клеточную пролиферацию, останавливая клеточный цикл в фазе G1, активность WAF1 (ингибитор циклинзависимой киназы), а также апоптоз, индуцированный белком p53 [14–16]. Помимо этого он играет важную роль в клеточном метаболизме и энергетическом гомеостазе клетки, а также клеточной полярности [17, 18]. В конечном итоге мутация *STK11* приводит к смещению эпителия с вторичными изменениями и образованию гамартомных полипов, характерных для СПЙ [19].

Клинические проявления СПЙ. СПЙ имеет яркую и характерную клиническую симптоматику в виде 2 наиболее частых проявлений, таких как гамартомные полипы в желудочно-кишечном тракте и «чернильная» кожно-слизистая пигментация (лентиги) [1, 5, 20]. Пигментация (пигментированные пятна темно-коричневого или сине-коричневого цвета, размером 1–5 мм), обычно возникающая в младенческом возрасте, может бледнеть или исчезать в период полового созревания. Она встречается у 95 % пациентов с СПЙ, чаще всего локализуется на губах (94 %), слизистой оболочке щек (66 %), верхних и нижних конечностях (74 и 62 % соответственно); также описано лентиги периорбитальной, перианальной и генитальной областей [21]. Появление пигментных пятен связано с насыщением пигментами макрофагов дермы [22]. Следует отметить, что лентиги в периоральной области не является строго патогномичным признаком только СПЙ; его также можно встретить у пациентов с комплексом Карни (синдром, характеризующийся пигментацией лица, чаще всего на губах, веках, конъюнктиве и слизистой оболочке полости рта) [20] и синдромом LEOPARD [5].

Вторым важным проявлением СПЙ является появление множественных гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта [1, 23–25]. Термин «гамартома» (от др.-греч. γαρτήμα: γάρτηα — «ошибка», «изъян» и -ωμα (от οὐκωμα) — «опухоль») — узловое доброкачественное опухолевидное новообразование, представляющее собой тканевую аномалию развития — впервые использовал в 1904 г. немецкий патоморфолог E. Albrecht. Гамартомы состоят из тех же тканевых компонентов, что и орган, где они расположены. Гамартомные полипы (гамартомы) при СПЙ обладают уникальной гистологической характеристикой — для них характерна древовидно-ветвящаяся структура стромы из пучков гладких мышц, выстланная нормальным зрелым кишечным эпителием, богатым бокаловидными клетками. Для большей достоверности диагноза СПЙ необходимо проведение иммуногистохимического исследования, при котором вокруг этих долек выявляют десмин-положительные гладкомышечные волокна, что является патогномоничным признаком гамартомных полипов [5]. У пациентов с СПЙ полипы чаще всего локализуются в тонкой кишке (64 %), толстой кишке (64 %), желудке (49 %) и прямой кишке (32 %) [22]. Описаны и более неожиданные локализации гамартом при СПЙ — в почечной лоханке, мочевом пузыре, легких [23, 24].

В 2000 г. Всемирная организация здравоохранения разработала диагностические клинические критерии для установления диагноза СПЙ [25]:

1. Отягощенный семейный анамнез у пациента по данному синдрому и любое количество гистологически подтвержденных гамартомных полипов, характерных для СПЙ, или характерная выраженная кожно-слизистая пигментация.
2. Отсутствие отягощенного семейного анамнеза по данному синдрому и 3 гистологически подтвержденных полипа, характерных для СПЙ, или любое количество гистологически подтвержденных гамартомных полипов, характерных для СПЙ, и характерная выраженная кожно-слизистая пигментация.

В настоящее время клинический диагноз СПЙ устанавливается, если присутствует 1 из следующих критериев [5, 20, 25]:

- 2 или более гистологически подтвержденных гамартомных полипов;
- любое количество гамартомных полипов, обнаруженных у одного пациента с подтвержденным семейным анамнезом;
- наличие характерной кожно-слизистой пигментации у пациента, имеющего родственников с подтвержденным СПЙ;
- любое количество гамартомных полипов у пациента, у которого также есть характерная кожно-слизистая пигментация.

Риск развития злокачественных новообразований при СПЙ. СПЙ считался заболеванием, при котором риск появления злокачественных новообразований не отличается от такового в здоровой популяции, пока F.M. Giardiello и соавт. в 1987 г. в своем исследовании не продемонстрировали 18-кратное увеличение риска возникновения неоплазий у больных с данной генетической аномалией [26].

В исследовании F.M. Giardiello и соавт. в 2000 г. было проанализировано 210 случаев СПЙ из 6 публикаций: относительные риски развития рака различной локализации приведены в табл. 1. Данное исследование демонстрирует, что опухоли желудочно-кишечного тракта и молочной железы являются наиболее распространенными злокачественными новообразованиями, возникающими у больных с СПЙ [27].

Таблица 1. Частота, средний возраст и возрастной диапазон обнаружения рака у пациентов с синдромом Пейтца–Йегерса [27]
Table 1. Incidence, mean age, and age range at cancer diagnosis in patients with Peitz-Jeghers syndrome [27]

Локализация Location	Частота возникновения рака, % Cancer incidence, %	Средний возраст, лет Mean age, years	Возрастной диапазон, лет Age range, years
Пищевод Esophagus	0,5	67,0	— *
Желудок Stomach	29	30,1	10–61
Тонкая кишка Small intestine	13	41,7	21–84
Толстая кишка Large intestine	39	45,8	27–71
Поджелудочная железа Pancreas	36	40,8	16–60
Яички Testicles	9	8,6	3–20
Молочная железа Breast	54	37,0	9–48
Яичники Ovaries	21	28,0	4–57
Шейка матки Cervix	10	34,3	23–54

* 1 пациент.

*One patient.

В более позднее крупное многоцентровое исследование N. Hearle и соавт. было включено в общей сложности 416 пациентов, у 297 из которых была выявлена герминальная мутация в гене *STK11/LKB1*.

При дальнейшем анализе показано возникновение 96 злокачественных опухолей у 85 пациентов в исследовании; риск развития любого впервые выявленного злокачественного новообразования у пациентов с СПЙ в возрасте 20, 30, 40, 50, 60 и 70 лет составил 2, 5, 17, 31, 60 и 85 % соответственно. Чаще всего встречались опухоли желудочно-кишечного тракта: пищевода, желудка, тонкой кишки, ободочной кишки и поджелудочной железы. Если говорить о внекишечной локализации, наиболее часто у пациенток с СПЙ встречался РМЖ [28]. В табл. 2 представлен обзор опубликованных исследований, в которых изучался риск возникновения рака различной локализации при СПЙ [25]. Однако хотелось бы подчеркнуть, что все представленные исследования ретроспективные и включают небольшое число пациентов, в связи с чем истинный риск возникновения злокачественных неоплазий оценить проблематично.

Обследование у пациентов с СПЙ имеет важные цели и нюансы в зависимости от возраста установления диагноза. Первой целью обследований при СПЙ является выявление гамартом, которые могут вызвать кровотечение/анемию или инвагинацию/обструкцию, другая же цель — скрининг уже возникших на фоне СПЙ злокачественных новообразований. При этом обследования с целью выявления и профилактики осложнений полипоза различной локализации лучше начинать с детского возраста, поскольку манифестация осложнений при СПЙ происходит достаточно рано, в то время как скрининг развития злокачественных опухолей целесообразно проводить у взрослого населения (табл. 3) [5, 20, 25].

Лечение СПЙ. В настоящее время не разработано какой-либо стратегии патогенетического лекарственного лечения СПЙ, ключевыми задачами являются профилактика осложнений и скрининг развития злокачественных новообразований различной локализации, ассоциированных с данным генетическим заболеванием [35].

Синдром Пейтца—Йегерса и РМЖ. Абсолютный риск развития РМЖ у пациентов с СПЙ является высоким, по данным NCCN, достигая 32–54 % [36]. В нескольких работах проведен стратификационный анализ риска при данном генетическом заболевании; риск развития РМЖ составлял 5,0–12,7 % в возрасте 40 лет, 11–24 % в возрасте 50 лет и достигал 24–54 % в возрасте 60–70 лет [27–29, 32, 37]. Пациенткам с СПЙ рекомендуется индивидуальный скрининг РМЖ, аналогичный таковому в группах высокого генетического риска развития заболевания, а именно старт клинического осмотра молочных желез 2 раза в год с 25 лет, магнитно-резонансная томография молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом или без него ежегодно с 30 лет [20, 36, 38, 39]. Несколько авторов отметили, что риск развития РМЖ у жен-

щин с СПЙ совпадает с таковым у носительниц патогенных герминальных мутаций генов *BRCA*, что предполагает одинаковую стратегию наблюдения за этими пациентками [40, 41]. С. Voetes подчеркнул роль скрининга посредством магнитно-резонансной томографии молочных желез у бессимптомных женщин с высоким риском развития РМЖ, поскольку магнитно-резонансная томография обладает более высокой чувствительностью — более 70 % по сравнению с чувствительностью до 40 % только маммографии [42]. Чувствительность маммографии особенно низка при высокой плотности тканей молочных желез, что, в свою очередь, чаще встречается у молодых женщин. Представляется разумным раннее начало программ скрининга у пациентов с СПЙ, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза по онкологическим заболеваниям. Несмотря на то, что влияние профилактической мастэктомии у пациенток с СПЙ недостаточно изучено, рекомендации NCCN 3.2024 поддерживают ее выполнение у женщин с СПЙ с целью редукции риска развития РМЖ [25, 36].

Таким образом, высокий риск развития злокачественных опухолей и наличие весьма характерной клинической картины данного генетического заболевания приводят к накоплению опыта лечения подобных пациенток и у онкологов. Представляем один из таких клинических случаев развития РМЖ у пациентки с отягощенным генетическим и онкологическим семейным анамнезом.

Клинический случай

Пациентка П., 39 лет, обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова в феврале 2023 г. в связи с выявлением новообразования правой молочной железы; при дообследовании в Центре был подтвержден диагноз рака правой молочной железы, стадия cT2N0M0. При комплексном обследовании признаков регионарного и отдаленного метастазирования не выявлено.

При клиническом осмотре: молочные железы симметричны, сосково-ареоларные комплексы не изменены, выделений из сосков нет. В центральном отделе с переходом на нижненаружный квадрант правой молочной железы определяется уплотнение размером до 2,5 см. В других отделах без опухолевых изменений. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Маммография: субареоларно определяется неоднородная зона уплотнения с нарушением архитектоники 29 × 21 мм, с включением аморфных микрокальцинатов, рядом латерально примыкает аналогичный участок до 15 мм. Регионарные лимфатические узлы не изменены. **Ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон:** параареоларно в нижненаружном квадранте правой молочной железы визуализируется узловое

Таблица 2. Обзор исследований, в которых оценивался риск возникновения рака различных локализаций у пациентов с синдромом Пейтца–Йегера [25]
Table 2. Review of studies assessing the risk of cancer of different locations in patients with Peitz–Jeghers syndrome [25]

Исследование Study	Риск возникновения рака, % Cancer risk, %									Опухоли жен- ских половых органов Female reproductive system tumors
	Рак желудка Gastric cancer	Рак тонкой кишки Small bowel cancer	Колорек- тальный рак Colon cancer	Опухоли желу- дочно-кишечно- го тракта Gastrointestinal cancer	Рак подже- лудочной железы Pancreatic cancer	Рак молоч- ной железы Breast cancer	Рак тела матки Uterine cancer	Рак яичников Ovarian cancer	Рак шей- ки матки Cervical cancer	
F.M. Gardiolo et al. (2000) [27], мета- анализ meta-analysis	29	13	39	—	36	54	9	21	10	—
N. Hearle et al. (2006) [28], когортное исследование cohort study	—	—	—	57	11	45	—	—	—	18
H. Mehenni et al. (2006) [29], когорт- ное исследование cohort study	—	—	—	63	—	18	—	—	—	—
M.G. Van Lier et al. (2011) [30], ко- гортное исследование cohort study	—	—	—	51	—	—	—	—	—	—
S.E. Korsse et al. (2013) [31], когорт- ное исследование cohort study	—	—	—	—	26	—	—	—	—	—
N. Resta et al. (2013) [32], когортное исследование cohort study	—	—	12	—	55	24	—	—	23	—
H. Ishida et al. (2016) [33], метаанализ meta-analysis	24	10–14	36	—	29	19	47	10	—	—
N.Y. Chen et al. (2017) [34], когорт- ное исследование cohort study	—	—	28	—	—	—	—	—	—	—

Таблица 3. Рекомендации по скринингу для пациентов с синдромом Пейтца–Йегерса [5]

Table 3. Recommendation for screening of patients with Peitz–Jeghers syndrome [5]

Скрининг злокачественных новообразований Cancer screening	Возраст начала скрининга, лет Age of screening initiation, years	Интервал, лет Interval, years	Исследования Examinations
Толстая кишка Colon	25	2	Колоноскопия Colonoscopy
Желудок и тонкий кишечник Stomach and small intestine	10	2	Эзофагогастродуоденоскопия, рентгенография тонкой кишки, видеокапсульная эндоскопия, баллонная энтероскопия Esophagogastroduodenoscopy, small intestine radiography, video capsule endoscopy, balloon enteroscopy
Поджелудочная железа Pancreas	30	1–2	Ультразвуковое исследование Ultrasound
Молочные железы Breast	20	2	Маммография Mammography
Тело матки Uterus	20	1	Ультразвуковое исследование Ultrasound
Шейка матки Cervix	20	1	Мазок для цитологического исследования Cytological smear
Яички Testicles	10	1	Физикальное исследование, ультразвуковое исследование Physical examination, ultrasound

новообразование размером 32×13 мм, неправильной формы, с нечеткими границами, пониженной эхогенности, неоднородной структуры. Регионарные лимфатические узлы не изменены.

Биопсия опухоли правой молочной железы: инвазивный рак правой молочной железы неспецифического типа, умеренной степени дифференцировки (G_2). Иммунофенотип люминального В HER2-отрицательного подтипа РМЖ (экспрессия эстрогеновых рецепторов – 8 баллов, экспрессия рецепторов прогестерона – 8 баллов, HER2–1+, Ki-67 – 30–32 %).

Помимо онкологического заболевания, при осмотре у пациентки было отмечено наличие характерной для СПИ «чернильной» пигментации губ и слизистой оболочки щек, в других отделах тела данная пигментация отсутствовала (рис. 1).

При оценке семейного анамнеза был констатирован факт наличия аналогичной пигментации у матери больной, которая умерла от РМЖ с манифестацией в 45 лет. Более того, у обоих детей (дочь 12 лет и сын 8 лет) имелась аналогичная (но менее яркая) «чернильная» пигментация на губах (рис. 2, 3).

Кроме того, пациентка в возрасте 13 и 23 лет перенесла лапаротомию с резекцией кишки по поводу полипоза и инвагинации кишечника, что подтвердило нашу догадку о СПИ. Несмотря на наличие характерной и яркой клинической картины, данные отягощенного семейного анамнеза и неоднократные обращения в различные медицинские учреждения, диагноз СПИ у данной пациентки



Рис. 1. Характерная «чернильная» пигментация, локализующаяся на губах пациентки

Fig. 1. Typical ink-black pigmentation on the lips of the patient



Рис. 2. Характерная «чернильная» пигментация, локализующаяся на губах у дочери пациентки

Fig. 2. Typical ink-black pigmentation on the lips of the patient's daughter



Рис. 3. Характерная «чернильная» пигментация, локализующаяся на губах у сына пациентки

Fig. 3. Typical ink-black pigmentation on the lips of the patient's son

ранее не был заподозрен и установлен в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова впервые.

Пациентке в Центре проведено медико-генетическое консультирование, при котором патогенных герминальных мутаций генов *BRCA1/2* не выявлено, рекомендовано расширенное секвенирование генов *PTEN*, *TP53* и *STK11* для синдромальной диагностики заболевания. Пациентка и ее дети направлены на консультацию в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, где проведено исследование крови методом высокопроизводительного полупроводникового параллельного секвенирования ДНК с целью поиска мутаций в генах *BMPRIA*, *CDH1*, *TP53*, *STK11*, *SMAD4*, *PTEN*. Выявлена патогенная герминальная мутация в 8-м экзоне гена *STK11* (NM_000455: c.1013dupT), приводящая к сдвигу рамки считывания (p.V338fs) в гетерозиготном состоянии. Варианты в данном гене ассоциированы с развитием СПИ. Аналогичная мутация была подтверждена у 2 детей нашей пациентки. Пациентке и ее детям разработан план необходимых обследований для превенции осложнений со стороны полипов желудочно-кишечного тракта, а также план скрининговых мероприятий для раннего выявления злокачественных новообразований различных локализаций.

Таким образом, у нашей пациентки был установлен окончательный клинический диагноз: «Рак правой молочной железы cT2N0M0, стадия IIA, люминальный B HER2-отрицательный подтип. СПИ». Пациентка в течение 2 нед перед операцией получала тамоксифен 20 мг/сут в качестве «тестового» курса гормонотерапии, после которого ей была выполнена радикальная подкожная мастэктомия справа с биопсией сигнальных лимфатических узлов и одномоментной алломаммопластикой имплантом.

По данным морфологического исследования: инвазивный рак правой молочной железы неспецифического типа, умеренной степени дифференцировки (G₂). Размер

опухолевого узла — 1,8 × 1,2 см. Атипичная и типичная протоковая гиперплазия и склерозирующий аденоз с микрокальцинозом правой молочной железы. В 3 сигнальных подмышечных лимфатических узлах метастазы рака отсутствуют. В подсосковой зоне опухолевого роста не обнаружено.

Иммуногистохимическое заключение: экспрессия эстрогеновых рецепторов — 8 баллов (95 %); экспрессия рецепторов прогестерона — 8 баллов (75 %); низкая экспрессия белка HER2/neu: 1+ (>10 %, HER2 low-expression), HER2-отрицательный статус; Ki-67 — 15–16 % (снижение пролиферативной активности опухолевых клеток в результате теста на гормоночувствительность в неоадьювантном режиме с уровня Ki-67 30–32 %).

Окончательный диагноз: «Рак правой молочной железы cT2N0M0, состояние после тестового режима эндокринотерапии тамоксифеном, хирургического лечения. Стадия pT1c pN0 (sn) (0/3), R0, стадия IIA, люминальный A подтип. СПИ».

Пациентке проведена адьювантная лучевая терапия (с учетом клинической стадии, центральной локализации опухоли и молодого возраста), рекомендована адьювантная эндокринотерапия тамоксифеном 20 мг/сут, при хорошей переносимости — до 10 лет. Запланирована контралатеральная риск-редуцирующая мастэктомия.

Синдром Пейтца-Йегерса является редким генетическим заболеванием, представляющим опасность для его носителя как в отношении осложненного течения гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта, так и в отношении риска развития злокачественных новообразований. Представлен клинический случай СПИ, который ассоциировался с развитием РМЖ в молодом возрасте в 2 поколениях (мать и дочь). Несмотря на характерную клиническую картину (множественные гамартомные полипы с манифестацией в детском возрасте и наличие кожно-слизистой пигментации у самой пациентки и ее ближайших родственников), диагноз генетического заболевания не был установлен ни у матери прижизненно, ни у самой пациентки до обращения к онкологам, что подтверждает необходимость популяризации информации о данной генетической проблеме среди врачей различных специальностей. Представленный клинический случай демонстрирует важность тщательного сбора анамнеза и проведения осмотра пациентов, а также анализа дерматологических признаков, ассоциированных с генетическими синдромами. Своевременное установление диагноза СПИ поможет не только оптимизировать лечебно-диагностическую стратегию при уже реализовавшемся РМЖ, но и разработать индивидуальный план скрининга злокачественных новообразований и обсудить вопросы профилактической хирургии для предотвращения возникновения злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tacheci I., Копасова М., Bures J. Peutz–Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2021;37(3):245–54. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000718
2. Giardiello F., Trimbath J. Peutz–Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):408–15. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.005
3. Chen H.Y., Jin X.W., Li B.R. et al. Cancer risk in patients with Peutz–Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol* 2017;39:1–7. DOI: 10.1177/1010428317705131
4. Burt R.W. Polyposis syndromes. *Clin Perspectives Gastro* 2002; 51–9. DOI: 10.3390/cancers13205121
5. Савельева Т.А., Пикунев Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца–Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология* 2021;20(2):85–96. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz–Jeghers syndrome: what has become known over 125 years of study? (literature review). *Koloproktologiya = Coloproctology* 2021;20(2):85–96. (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
6. Peutz J.L.A. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiäre polyposis van de slijmvlies van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid-en slijmvlies. *Ned Maandschr v Gen* 1921;10:134–46.
7. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949;241: 993–1005, 1031–6. DOI: 10.1056/NEJM19491222412501
8. Amos C.I., Bali D., Thiel T.J. et al. Fine mapping of a genetic locus for Peutz–Jeghers syndrome on chromosome 19p. *Cancer Res* 1997;57:3653–6.
9. Hemminki A., Tomlinson I., Markie D. et al. Localization of a susceptibility locus to Peutz–Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet* 1997;15:87–90. DOI: 10.1038/ng0197-87
10. Jenne D.E., Reimann H., Nezu J. et al. Peutz–Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38–43. DOI: 10.1038/ng0198-38
11. Hemminki A., Markie D., Tomlinson I. et al. A serine threonine kinase gene defect in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184–7. DOI: 10.1038/34432
12. Yoo L.L., Chung D.C., Yuan J. LKB1 – a master tumour suppressor of the small intestine and beyond. *Nat Rev Cancer* 2002;2(7): 529–35. DOI: 10.1038/nrc843
13. Sanchez-Cespedes M. A role for *LKB1* gene in human cancer beyond the Peutz–Jeghers syndrome. *Oncogene* 2007;26(57): 7825–32. DOI: 10.1038/sj.onc.1210594
14. Tiainen M., Vaahtomeri K., Ylikorkala A. et al. Growth arrest by the LKB1 tumor suppressor: Induction of p21(WAF1/CIP1). *Hum Mol Genet* 2002;11:1497–504. DOI: 10.1093/hmg/11.13.1497
15. Tiainen M., Ylikorkala A., Makela T.P. Growth suppression by LKB1 is mediated by a G(1) cell cycle arrest. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9248–51. DOI: 10.1073/pnas.96.16.9248
16. Karuman P., Gozani O., Odze R.D. et al. The Peutz–Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol Cell* 2001;7:1307–19. DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00258-1
17. Alessi D.R., Sakamoto K., Bayascas J.R. LKB1-dependent signaling pathways. *Ann Rev Biochem* 2006;75:137–63. DOI: 10.1146/annurev.biochem.75.103004.142702
18. Morton D.G., Roos J.M., Kempthues K.J. par-4, a gene required for cytoplasmic localization and determination of specific cell types in *Caenorhabditis elegans* embryogenesis. *Genetics* 1992;130: 771–90. DOI: 10.1093/genetics/130.4.771.
19. Jansen M., de Leng W., Baas A. et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz–Jeghers polyposis. *Gut* 2006;55(1):1–5. DOI: 10.1136/gut.2005.069062
20. Beggs A., Latchford A., Vasen H. et al. Peutz–Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59(7):975–86. DOI: 10.1136/gut.2009.198499
21. Traboulsi E.I., Maumenee I.H. Periocular pigmentation in the Peutz–Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol* 1986;102(1):126–7, 127. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90229-1
22. Utsunomiya J., Gocho H., Miyana T. et al. Peutz–Jeghers syndrome: Its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975;136:71–82.
23. Murday V., Slack J. Inherited disorders associated with colorectal cancer. *Cancer* 1989;8:139–57.
24. Sommerhaug R.G., Mason T. Peutz–Jeghers syndrome and ureteral polyposis. *JAMA* 1970;211:120–2.
25. Wagner A., Aretz S., Auranen A. et al. The management of Peutz–Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med* 2021;10:473. DOI: 10.3390/jcm10030473
26. Giardiello F.M., Welsh S.B., Hamilton S.R. et al. Increased risk of cancer in the Peutz–Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(24):1511–4. DOI: 10.1056/NEJM198706113162404
27. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447–53. DOI: 10.1053/gast.2000.20228
28. Hearle N., Schumacher V., Menko F. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz–Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12(10):3209–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083
29. Mehenni H., Resta N., Park J.G. et al. Cancer risks in *LKB1* germline mutation carriers. *Gut* 2006;55:984–90. DOI: 10.1136/gut.2005.082990
30. Van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A. et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141–7. DOI: 10.1136/gut.2010.223750
31. Korse S.E., Harinck F., van Lier M.G. et al. Pancreatic cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome patients: A large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet* 2013;50:59–64. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101277
32. Resta N., Pierannunzio D., Lenato G.M. et al. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germline mutations in Peutz–Jeghers syndrome patients: Results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013;45:606–11. DOI: 10.1016/j.dld.2012.12.018
33. Ishida H., Tajima Y., Gonda T. et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz–Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today* 2016;46:1231–42. DOI: 10.1007/s00595-015-1296-y
34. Chen H.Y., Jin X.W., Li B.R. et al. Cancer risk in patients with Peutz–Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol* 2017;39(6):1010428317705131. DOI: 10.1177/1010428317705131
35. Latchford A., Cohen S., Auth M. et al. Management of Peutz–Jeghers syndrome in children and adolescents: A position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(3):442–52. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002248
36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3.2024. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001
37. Lim W., Hearle N., Shah B. et al. Further observations on *LKB1/STK11* status and cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003;89:308–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601030

38. Van Lier M.G., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M. et al. High cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258–64; author reply 1265. DOI: 10.1038/ajg.2009.725
39. Vangala D.B., Cauchin E., Balmaña J. et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. *Eur J Cancer* 2018;104:91–103. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.004
40. Cobain E.F., Milliron K.J., Merajver S.D. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol* 2016;43:528–35. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.10.001
41. Giardiello F.M., Trimath, J.D. Peutz–Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:408–15. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.005
42. Boetes C. Update on screening breast MRI in high-risk women. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011;38:149–58, VIII–IX. DOI: 10.1016/j.mric.2010.02.003

Вклад авторов

Н.А. Зайцев: ведение и лечение пациентки, концепция статьи, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
И.В. Колядина: хирургическое лечение пациентки, ведение и лечение пациентки, концепция статьи, редактирование статьи;
В.В. Родионов, С.В. Хохлова, И.В. Поддубная: консультирование и редактирование статьи.

Authors' contributions

N.A. Zaytsev: management and treatment of the patient, concept of the article, review of publications on the topic of the article, editing the article;
I.V. Kolyadina: surgical treatment of the patient, management and treatment of the patient, concept of the article, editing the article;
V.V. Rodionov, S.V. Khokhlova, I.V. Poddubnaya: consulting and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Зайцев / N.A. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0002-7303-7213>
И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>
С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4597-172X>
В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>
И.В. Поддубная / I.V. Poddubnaya: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

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: 10.05.2024. Принята к публикации: 02.06.2024. Опубликовано онлайн: 23.07.2024.

Article submitted: 10.05.2024. Accepted for publication: 02.06.2024. Published online: 23.07.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-83-89>

Опухолевое почкование, MELF-паттерн и опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как возможные патоморфологические параметры течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки

Д.А. Зиновкин¹, И.В. Веялкин², С.Л. Ачинович³, И.И. Слепокурова¹, Ю.А. Лызикова¹, А. Фарук¹

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, 246000 Гомель, ул. Ланге, 5;

²УЗ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040 Гомель, ул. Ильича, 290;

³У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; Республика Беларусь, 246012 Гомель, ул. Медицинская, 2

Контакты: Дмитрий Александрович Зиновкин zinovkin_da@gsmu.by

Цель исследования – оценка роли опухолевого почкования (ОП), MELF-паттерна и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) как возможных факторов прогноза эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Материалы и методы. Было проведено одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование с участием 188 пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки. 40 пациенток, имевших рецидивы заболевания либо умерших непосредственно от прогрессии эндометриоидной аденокарциномы тела матки, составили группу с неблагоприятным исходом, 148 пациенток, у которых не отмечалось прогрессирования заболевания и смерти от данной опухоли, – группу с благоприятным исходом. Для анализа данных использовались точный двусторонний критерий Фишера, критерий Йетса. Анализ выживаемости проводили с использованием *log-rank*-теста. Оценивали отношение рисков (*hazard ratio*, HR) и его 95 % доверительный интервал (ДИ) с использованием однофакторного анализа при проведении *log-rank*-теста и многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимым принимали $p < 0,05$.

Результаты. ОП наблюдалось преимущественно в группе пациенток с неблагоприятным исходом ($p < 0,0001$). Анализ выживаемости выявил статистически значимое снижение выживаемости в случае наличия ОП (HR 5,3; 95 % ДИ 2,2–12,7; $p < 0,0001$). MELF-паттерн статически значимо чаще отмечался в группе пациенток с неблагоприятным исходом ($p < 0,0001$), и при его наличии у пациенток наблюдалось снижение выживаемости (HR 5,8; 95 % ДИ 2,1–16,2; $p < 0,0001$). Сравнение групп по количеству ОИЛ выявило статистически значимые различия ($p = 0,0242$). При анализе выживаемости относительно порогового значения количества ОИЛ также отмечались статистически значимые различия (HR 3,7; 95 % ДИ 1,7–7,9; $p = 0,021$). Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса выявил, что только ОП и MELF-паттерн имели прогностическое значение для безрецидивной выживаемости (HR 3,7; 95 % ДИ 1,8–7,4; $p < 0,001$ и HR 3,2; 95 % ДИ 1,6–6,5; $p < 0,001$).

Выводы. ОП и MELF-паттерн являются специфическими изменениями стромы эндометриоидной аденокарциномы тела матки, которые могут быть использованы в качестве патоморфологических предикторов клинического течения заболевания.

Ключевые слова: опухолевое почкование, MELF-паттерн, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, эндометриоидная аденокарцинома тела матки

Для цитирования: Зиновкин Д.А., Веялкин И.В., Ачинович С.Л. и др. Опухолевое почкование, MELF-паттерн и опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как возможные патоморфологические параметры течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):83–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-83-89>

Tumour budding, MELF-pattern and tumour-infiltrating lymphocytes as possible pathomorphological parameters of the course of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus

D.A. Zinovkin¹, I.V. Veyalkin², S.L. Achinovich³, I.I. Slepokurova¹, Yu.A. Lyzikova¹, A. Farooq¹

¹Gomel State Medical University; 5 Lange St., Gomel 246000, Republic of Belarus;

²Republican Scientific and Practical Centre of Radiation Medicine and Human Ecology; 290 Ilyicha St., Gomel 246040, Republic of Belarus;

³Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary; 2 Meditsinskaya St., Gomel 246012, Republic of Belarus

Contacts: Dmitriy Alexandrovich Zinovkin zinovkin_da@gsmu.by

Aim. To evaluate the role of tumour budding (TB), MELF-pattern and tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) as possible prognostic factors of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus.

Materials and methods. A single-centre, retrospective, observational study was conducted involving 188 patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine body. 40 patients who had disease recurrence or died directly from progression of endometrioid adenocarcinoma of the uterine body were the unfavourable outcome group, 148 patients without progression and death from this tumour were the favourable outcome group. Fisher, Yates exact two-sided criteria were used to analyze the data. Survival analysis was performed using *log-rank* test. The hazard ratio (HR) and its 95 % confidence interval (CI) were estimated using single-factor analysis with *log-rank* test and multivariate Cox proportional hazards analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. TB was observed predominantly in the group of patients with unfavourable outcome ($p < 0.0001$). Survival analysis revealed statistically significant decreased survival in cases with TB (HR 5.3; 95 % CI 2.2–12.7; $p < 0.0001$). MELF-pattern was statistically significantly more frequent in the group of patients with unfavourable outcome ($p < 0.0001$), a decreased survival of patients was observed in the presence of MELF-pattern (HR 5.8; 95 % CI 2.1–16.2; $p < 0.0001$). Comparison of groups according to the number of TILs revealed statistically significant differences ($p = 0.0242$). When analyzing survival relative to the threshold value of the number of TILs, statistically significant differences were also observed (HR 3.7; 95 % CI 1.7–7.9; $p = 0.021$). Multivariate Cox proportional hazards analysis revealed that only TB and MELF-pattern had prognostic significance for recurrence-free survival (HR 3.7; 95 % CI 1.8–7.4; $p < 0.001$ and HR 3.2; 95 % CI 1.6–6.5; $p < 0.001$).

Conclusion. TB and MELF-pattern are specific changes in the stroma of endometrioid adenocarcinoma stroma of the uterine corpus that can be used as pathomorphological predictors of clinical outcome.

Keywords: tumor budding, MELF-pattern, tumor infiltrating lymphocytes, endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus

For citation: Zinovkin D.A., Veyalkin I.V., Achinovich S.L. et al. Tumour budding, MELF-pattern and tumour-infiltrating lymphocytes as possible pathomorphological parameters of the course of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(2):83–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-83-89>

Введение

По данным проекта Международного агентства по исследованию рака “Global cancer observatory”, злокачественные новообразования тела матки по числу новых случаев и смертей от рака среди женщин во всем мире занимают 6-е и 13-е место соответственно [1]. Основной гистологической формой рака тела матки является эндометриоидная аденокарцинома [2].

Опухолевое почкование (ОП) и его прогностическая роль были впервые описаны в 1993 г. А. Lugli и соавт. для колоректального рака [3]. В дальнейшем прогностическая значимость ОП была доказана для рака молочной железы, легкого, поджелудочной железы, желудка [4–6]. ОП определяется как одиночные клетки или скопления до 5 клеток в крае инвазивного фронта опухоли [7].

Акроним MELF (microcystic, elongated, fragmented) был использован S.K. Murray и R.H. Young в 2003 г. для описания необычных фибробластических изменений стромы эндометриоидной аденокарциномы с образованием микрокист, выстланных клетками с эозинофильной цитоплазмой, удлинёнными железистыми структурами и кластерами единичных клеток [8]. В настоящее время доказана значимость MELF-паттерна в метастазировании эндометриоидной аденокарциномы тела матки, однако данные о его прогностической значимости до сих пор противоречивы, что связано с небольшим количеством публикаций по данной тематике [9–11].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) могут являться потенциальными маркерами прогноза течения онкологических заболеваний и эффективности

консервативного лечения. Их роль в росте и прогрессии опухоли обсуждается уже несколько десятилетий [12]. В настоящее время акцент смещается на благотворное влияние ОИЛ на организм хозяина и на иммунотерапию, оптимизирующую их преимущества за счет снижения иммунной супрессии в опухолевом микроокружении. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что когда ОИЛ присутствуют в опухоли в виде плотных скоплений лимфоидных клеток, прогноз опухоли и ответ на иммунотерапию считается благоприятным [13, 14].

Цель исследования – оценка ОП, MELF-паттерна и ОИЛ как возможных прогностических факторов эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Материалы и методы

Данное одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 26.01.2024).

В исследовании использовали архивный гистологический материал и медицинскую документацию пациенток, проходивших лечение в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1 января 2020 г. по 1 января 2021 г. В исследование включались:

- пациентки, у которых была патогистологически верифицирована эндометриоидная аденокарцинома эндометрия;
- пациентки, прожившие >1 мес после лечения; пациентки, которые не были из наблюдения;
- пациентки с эндометриоидной аденокарциномой тела матки T1–T3 (pTNM).
Соответственно, из исследования исключались:
- пациентки без гистологически верифицированного диагноза эндометриоидной аденокарциномы тела матки;
- пациентки, смерть которых наступила от осложнений лечения;
- больные раком эндометрия T4 (pTNM).

Таким образом было отобрано 188 случаев эндометриоидной аденокарциномы тела матки (рис. 1). 40 пациенток, имевших рецидивы заболевания либо умерших непосредственно от прогрессии эндометриоидной аденокарциномы тела матки, составляли группу с неблагоприятным исходом, 148 пациенток, у которых не отмечалось прогрессирования заболевания и смерти от данной опухоли, — группу с благоприятным исходом.

Все пациентки получали лечение в соответствии с алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Из архивных историй болезней были получены данные о стадии эндометриоидной аденокарциномы по FIGO, степени дифференцировки и глубине инвазии опухоли, длительности безрецидивной выживаемости. Архивные гистологические препараты были повторно пересмотрены перед исследованием для уточнения степени дифференцировки опухоли. Во всех случаях было проведено иммуногистохимическое исследование по стандартной методике с использованием антител к CD31 для выявления лимфоваскулярной инвазии. Два врача-патологоанатома независимо друг от друга оценивали наличие либо отсутствие ОП и MELF-паттерна в зоне инвазии опухоли. ОП определялось как наличие изолированных недифференцированных клеток или кластеров менее чем из 5 клеток в области наиболее глубокой инвазии (см. рис. 1, а) [15]. MELF-паттерн определялся как наличие фибромиксоидной реакции стромы с кистозно-расширенными или щелевидными эпителиальными клетками, местами с эозинофильной цитоплазмой (см. рис. 1, б) [16].

Для оценки ОИЛ в зоне инвазии с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i (Nikon, Япония) при увеличении $\times 200$ делали микрофотографии в 3 неперекрывающихся полях зрения в соответствии с рекомендациями, стандартизированными Международной рабочей группой по биомаркерам в иммуноонкологии [17]. На микрофотографиях с использованием программы ImageJ (NIH, США) оценивали процентное содержание ОИЛ, которое определяли как площадь стромальной ткани на микрофотографии, занятой моноклеарным инфильтратом, включающим лимфоциты и плазматические клетки в пределах края инвазии. После этого для каждого случая рассчитывали среднее значение процентного содержания ОИЛ. По методике S. Liu и соавт. все случаи были разделены на 2 группы: с содержанием ОИЛ >10 % (рис. 1, в) и <10 % (рис. 1, г) [18].

Для анализа данных использовался точный двусторонний критерий Фишера, в ряде случаев применялся критерий Йетса. Анализ выживаемости проводили с использованием *log-rank*-теста. Оценивали отношение шансов (hazard ratio, HR) и его 95 % доверительный интервал (ДИ) с использованием однофакторного анализа при проведении *log-rank*-теста и многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимым принимали $p < 0,05$. Использовали статистический пакет GraphPad Prism v.9.5 (Dot-matics, США) и SPSS Statistics v.27 (IBM, США).

Результаты

Клинико-морфологическая характеристика изучаемых патогистологических показателей представлена в таблице. ОП определялось в 47,5 % (19/40) случаев в группе с неблагоприятным исходом и 9,4 % (13/149) случаев в группе с благоприятным исходом, при этом (рис. 2, а)

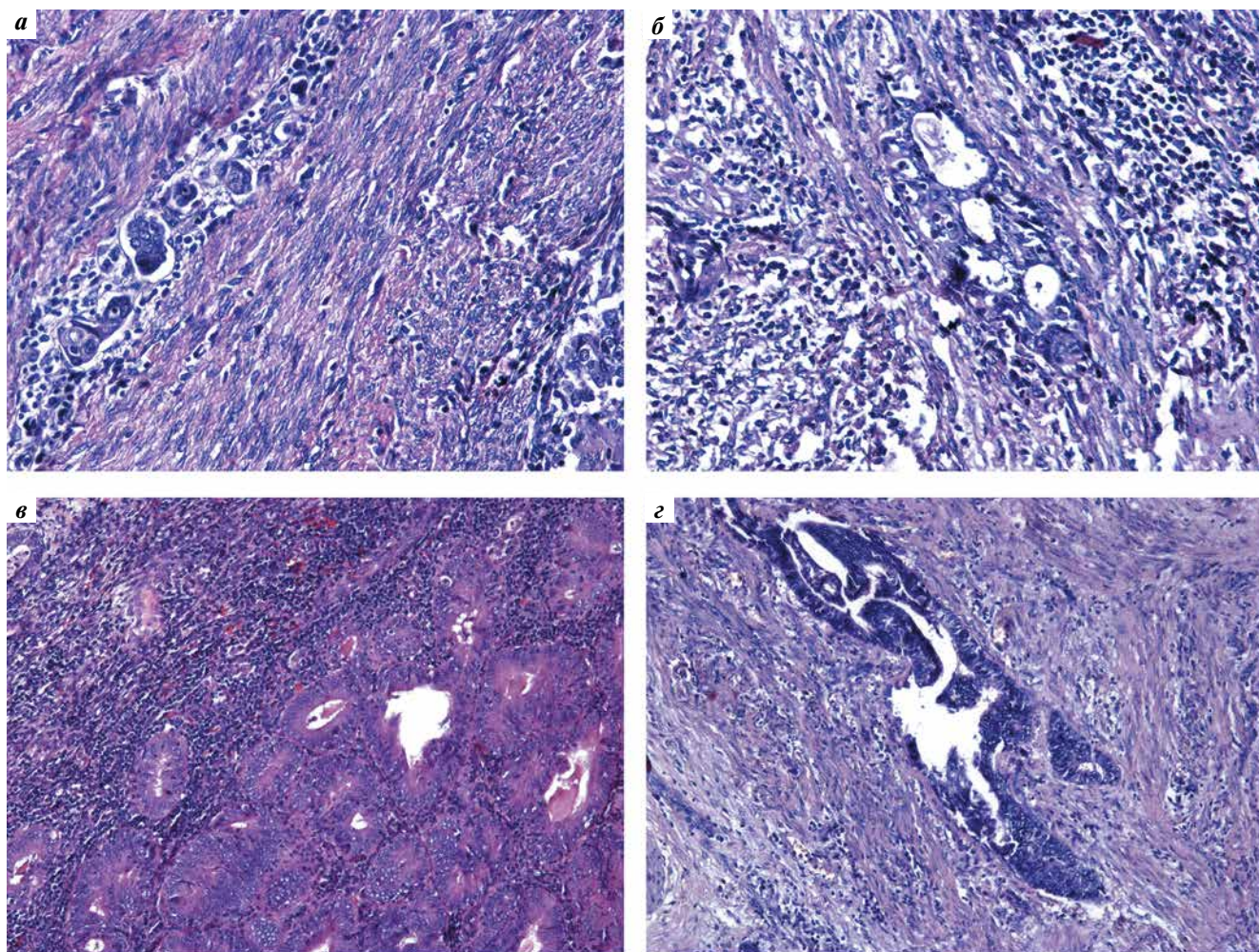


Рис. 1. Микрофотографии эндометриoidной аденокарциномы тела матки: а — опухолевое почкование в крае инвазии, $\times 200$; б — характерные для MELF-паттерна тонкие кистозно-расширенные комплексы, окруженные фибробластической реакцией стромы, $\times 200$; в — репрезентативная микрофотография >10 % опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, $\times 100$; г — репрезентативная микрофотография <10 % опухоль-инфильтрирующих, $\times 100$. Окрасивание гематоксилином и эозином

Fig. 1. Micrographs of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: а — tumor budding in the invasion margin, $\times 200$; б — specific for MELF-pattern thin cystic-expanded complexes surrounded by fibroblastic stromal reaction, $\times 200$; в — representative micrograph of >10 % tumor-infiltrating lymphocytes, $\times 100$; г — representative micrograph of <10 % tumor-infiltrating lymphocytes, $\times 100$. Hematoxylin and eosin staining

наблюдались статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Анализ выживаемости (рис. 2, г) выявил статистически значимое снижение выживаемости в случае наличия ОП (HR 5,3; 95 % ДИ 2,2–12,7; $p < 0,0001$).

MELF-паттерн чаще наблюдался в группе с неблагоприятным исходом — в 60,0 % (24/40) случаев, в то время как в группе с благоприятным исходом данные изменения стромы наблюдались лишь у 5,4 % (8/148) пациенток. При сравнении групп (рис. 2, б) отмечались статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Статистически значимое снижение выживаемости (рис. 2, д) наблюдалось при наличии MELF-паттерна (HR 5,8; 95 % ДИ 2,1–16,2; $p < 0,0001$).

Содержание ОИЛ >10 % определялось в 7,5 % (3/40) случаев в группе с неблагоприятным исходом

и в 25,7 % (38/148) случаев в группе с благоприятным исходом. Сравнение групп (рис. 2, в) выявило статистически значимые различия ($p = 0,0242$). При анализе выживаемости (рис. 2, е) относительно порогового значения ОИЛ отмечались статистически значимые различия (HR 3,7; 95 % ДИ 1,7–7,9; $p = 0,021$).

Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса выявил (рис. 2, ж), что только ОП и MELF-паттерн имели прогностическое значение для безрецидивной выживаемости (HR 3,7; 95 % ДИ 1,8–7,4; $p < 0,001$ и HR 3,2; 95 % ДИ 1,6–6,5; $p < 0,001$).

Обсуждение

В данном исследовании нами была изучена роль ОП, MELF-паттерна и ОИЛ как патогистологических параметров прогноза течения эндометриoidной

Клинико-морфологическая характеристика изучаемых патогистологических показателей
Clinico-morphological characteristics of the studied pathohistological parameters

Показатель Parameter	Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты Tumor-infiltrating lymphocytes			Опухолевое почкование Tumor budding			MELF-паттерн MELF-pattern		
	+	–	p	+	–	p	+	–	p
Стадия по FIGO: FIGO stage: I–II III–IV	33 8	123 24	0,631	12 20	144 12	<0,001*	16 8	140 24	0,023*
Степень дифференцировки опухоли: Tumor grade: G ₁₋₂ G ₃	32 9	109 38	0,611	9 24	132 23	<0,001*	14 10	127 37	0,043*
Лимфоваскулярная инвазия: Lymphovascular invasion: есть yes нет no	7 34	30 123	0,713	4 28	33 129	0,300	5 18	32 139	0,728
Инвазия в миометрий: Myometrial invasion: <1/2 >1/2	16 24	56 92	0,803	13 19	59 97	0,766	9 15	63 101	0,931

Примечание. «+» – случаи с наличием исследуемого признака; «–» – случаи, не имеющие исследуемого признака;

*статистически значимые различия.

Note. “+” – cases with presence of the investigated feature; “–” – cases that do not have the investigated feature; *statistically significant differences.

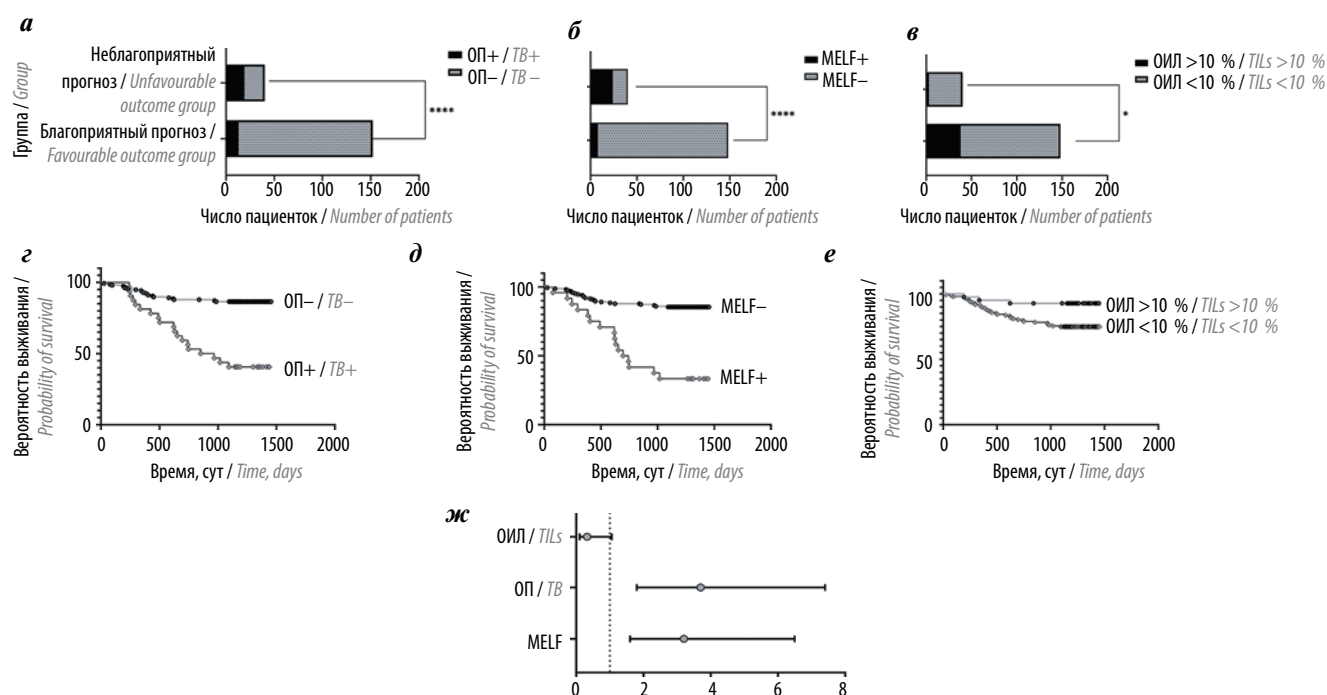


Рис. 2. Статистическая характеристика исследуемых параметров и групп: а – сравнение групп по наличию опухолевого почкования (ОП); б – сравнение групп по наличию MELF-паттерна; в – сравнение групп по наличию опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ); г – анализ выживаемости в зависимости от наличия ОП; д – анализ выживаемости в зависимости от наличия MELF-паттерна; е – анализ выживаемости в зависимости от наличия ОИЛ; ж – многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса

Fig. 2. Statistical characterisation of the studied parameters and groups: а – comparison of groups according to the presence of tumor budding (TB); б – comparison of groups according to the presence of MELF-pattern; в – comparison of groups according to the presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs); г – survival analysis according to the presence of TB; д – survival analysis according to the presence of MELF-pattern; е – survival analysis according to the presence of TILs; ж – multivariate Cox proportional hazards analysis

аденокарциномы тела матки. Были выявлены статистически значимые различия патогистологических параметров в исследуемых группах, что можно интерпретировать как морфологические особенности стромальных реакций эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Однако отсутствие прогностической значимости ОИЛ при многофакторном анализе пропорциональных рисков Кокса может быть связано с различным влиянием специфических подтипов лимфоидных клеток на прогноз течения заболевания [19].

Полученные нами данные о роли ОП в прогнозе эндометриоидной аденокарциномы тела матки совпадают с данными, опубликованными М. Yamamoto и соавт., несмотря на различия исследований в критериях включения и исключения. Это позволяет нам сказать, что ОП является достаточно редко встречающимся, но неблагоприятным патогистологическим признаком [20].

Роль MELF-паттерна в прогнозе эндометриоидной аденокарциномы тела матки в настоящее время точно не установлена, что связано с малым количеством публикаций, посвященных этой теме [21]. Однако наше исследование показало, что наличие MELF-паттерна является неблагоприятным фактором прогноза. Стоит также отметить, что статистически значимо более час-

тое обнаружение как MELF-паттерна, так и ОП на поздних стадиях по классификации FIGO и при низкой степени дифференцировки опухоли наводит на мысль, что данные стромальные изменения являются одним из этапов прогрессирования эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Представленное исследование имеет 2 ограничения. Во-первых, это одноцентровое исследование, в связи с чем в него включено достаточно ограниченное число случаев эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Во-вторых, протоколы лечения в разных странах могут различаться, что может вносить свой вклад в прогноз данного заболевания.

Выводы

Опухолевое почкование и MELF-паттерн являются специфическими изменениями стромы эндометриоидной аденокарциномы тела матки, которые могут быть использованы как патоморфологические предикторы клинического течения заболевания. Они выявляются при использовании рутинного окрашивания гематоксилином и эозином, что делает обнаружение данных стромальных изменений простым и достаточно точным методом.

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. *Cancer J Clin* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Watkins J.C., Downing M.J., Crous-Bou M. et al. Endometrial tumor classification by histomorphology and biomarkers in the nurses' health study. *J Cancer Epidemiol* 2021;2021:1–9. DOI: 10.1155/2021/8884364
3. Lugli A., Karamitopoulou E., Zlobec I. Tumour budding: A promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1713–7. DOI: 10.1038/bjc.2012.127
4. Huang T., Bao H., Meng Y. et al. Tumour budding is a novel marker in breast cancer: The clinical application and future prospects. *Ann Med* 2022;54:1303–12. DOI: 10.1080/07853890.2022.2070272
5. Zlobec I., Berger M.D., Lugli A. Tumour budding and its clinical implications in gastrointestinal cancers. *Br J Cancer* 2020;123:700–8. DOI: 10.1038/s41416-020-0954-z
6. Qian L., Zhang J., Lu S. et al. Potential key roles of tumour budding: A representative malignant pathological feature of non-small cell lung cancer and a sensitive indicator of prognosis. *BMJ Open* 2022;12. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054009
7. Портянко А.С., Дегтярева М.Ю., Горгун Ю.В. и др. Ремоделирование микротрубочек в инвазивном крае колоректального рака. *Лечебное дело* 2012;4(26):64–9. Portyanko A.S., Degtyareva M.Yu., Gorgun Yu.V. et al. Remodeling of the microtubules in the invasive front of the colorectal cancer. *Lechebnoe delo = General Medicine* 2012;4(26):64–9. (In Russ.).
8. Murray S.K., Young R.H. Priority for description of the MELF pattern of myoinvasive endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1150. DOI: 10.1097/pas.0000000000000879
9. Mateva S., Nikolova M., Yordanov A. Patterns of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma with emphasizing on microcystic, elongated and fragmented (MELF) glands pattern: A narrative review of the literature. *Diagnostics* 2021;11:1707. DOI: 10.3390/diagnostics11091707
10. Song J., Li H., Guo H. et al. Microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern in endometrial carcinoma: Clinicopathologic analysis and prognostic implications. *Medicine* 2022;101. DOI: 10.1097/md.00000000000031369
11. Zinovkin D.A., Achinovich S.L., Zubritskiy M.G. et al. High expression of galectin-1, VEGF and increased microvessel density are associated with MELF pattern in stage I–III endometrioid endometrial adenocarcinoma. *J Pathol Transl Med* 2019;53:280–8. DOI: 10.4132/jptm.2019.05.13
12. Киселевский М.В., Власенко Р.Я., Заботина Т.Н. и др. Прогностическая значимость опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов. *Иммунология* 2019;40(1):73–82. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-11009
13. Kiselevskiy M.V., Vlasenko R.Ya., Zabotina T.N. et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes. *Immunologiya = Immunology* 2019;40(1):73–82. (In Russ.). DOI: 10.24411/0206-4952-2019-11009
14. Mendiola M., Pellinen T., Ramon-Patino J.L. et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating T cells in early-stage endometrial cancer. *Mod Pathol* 2022;35:256–65. DOI: 10.1038/s41379-021-00930-7
15. Willvonseder B., Stögbauer F., Steiger K. et al. The immunologic tumor microenvironment in endometrioid endometrial cancer in the morphomolecular context: mutual correlations and prognostic impact depending on molecular alterations. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:1679–89. DOI: 10.1007/s00262-020-02813-3
16. Rau T.T., Bettschen E., Büchi C. et al. Prognostic impact of tumor budding in endometrial carcinoma within distinct molecular subgroups. *Mod Pathol* 2021;34:222–32. DOI: 10.1038/s41379-020-0626-9

16. Pavlakakis K., Messini I., Vrekoussis T. et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. *Histopathology* 2011;58:966–73. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03802.x
17. Hendry S., Salgado R., Gevaert T. et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: A practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immuno-oncology biomarkers working group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. *Adv Anat Pathol* 2017;24:311–35. DOI: 10.1097/pap.000000000000161.
18. Liu S., Zeng S., Xia L. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes benefit prediction of axillary pathologic response and prognostication of event-free survival in HER2-positive and biopsy-proven node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2020;185:629–38. DOI: 10.1007/s10549-020-06015-4
19. Корнева Ю.С., Украинец Р.В., Доросевич А.Е. Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла и клеточного микроокружения при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(1):67–72. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-67-72
- Korneva Yu.S., Ukrainets R.V., Dorosevich A.E. Prognostic value of microcirculatory changes and alterations in the cellular microenvironment in patients with glandular hyperplasia of the endometrium and endometrial cancer (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2019;15(1):67–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-67-72
20. Yamamoto M., Kaizaki Y., Kogami A. et al. Prognostic significance of tumor budding, poorly differentiated cluster, and desmoplastic reaction in endometrioid endometrial carcinomas. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47:3958–67. DOI: 10.1111/jog.14997
21. Dogan Altunpulluk M., Kir G., Topal C.S. et al. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol* 2014;35:397–402. DOI: 10.3109/01443615.2014.960877

Вклад авторов

Д.А. Зиновкин: выбор тематики публикации, проведение патогистологического исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

И.В. Веялкин: разработка дизайна статьи, проведение статистического анализа, подготовка списка литературы;

С.Л. Ачинович: выбор тематики публикации, проведение патогистологического исследования, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание и литературное редактирование статьи;

И.И. Слепокурова: составление резюме, подготовка списка литературы;

Ю.А. Лызикова: выбор тематики публикации, литературное редактирование статьи;

А. Фарук: анализ литературы, проведение статистического анализа.

Authors' contributions

D.A. Zinovkin: choosing the topic of the publication, conducting pathohistological research, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;

I.V. Veyalkin: development of the article design, statistical analysis, preparation of the reference list;

S.L. Achinovich: selection of the publication subject, conducting pathohistological research, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing and literary editing of the article;

I.I. Slepokurova: writing an abstract; preparation of the list of references;

Yu.A. Lyzikova: choosing of publication topics, literary editing of the article.

A. Farooq: literature analysis, statistical analysis;

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Зиновкин / D.A. Zinovkin: <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

И.В. Веялкин / I.V. Veyalkin: <https://orcid.org/0000-0001-9935-691X>

С.Л. Ачинович / S.L. Achinovich: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>

И.И. Слепокурова / I.I. Slepokurava: <https://orcid.org/0009-0002-8361-0260>

Ю.А. Лызикова / Yu.A. Lyzikova: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

А. Фарук / A. Farooq: <https://orcid.org/0009-0002-4616-0870>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа была выполнена в рамках гранта БРФФИ-НФЕНК № 20230285 от 10.03.2023 «Васкулогенная мимикрия и проангиогенная активность в опухолевом микроокружении под действием vCAF при раке эндометрия».

Funding. The study was performed within the framework of the grant BRFFR-NNSFC No. 20230285 dated 10 March, 2023 “Vasculogenic mimicry and proangiogenic activity in the tumour microenvironment under the action of vCAF in endometrial cancer”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол №1 от 26.01.2024). Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethical committee of Gomel State Medical University (protocol No. 1 dated 26 January, 2024). The study had retrospective character.

Статья поступила: 11.02.2024. **Принята к публикации:** 28.02.2024. **Опубликована онлайн:** 23.07.2024.

Article submitted: 11.02.2024. **Accepted for publication:** 28.02.2024. **Published online:** 23.07.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-90-98>



Возможности прогнозирования индивидуального риска развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с помощью математического моделирования

Л.А. Ключкина¹, Е.А. Соснова¹, А.А. Ищенко², М.М. Давыдов¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3

Контакты: Лидия Александровна Ключкина lidiaklyukina@mail.ru

Введение. Рак шейки матки (РШМ) относится к раку визуальных локализаций и у женщин репродуктивного возраста по-прежнему остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Канцерогенез шейки матки обусловлен персистенцией высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), уровень канцерогенности которого самый высокий на основании критериев Международного агентства по изучению рака. Однако не во всех случаях персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ происходит канцерогенез шейки матки. Это, в свою очередь, определяет необходимость тщательного поиска, изучения и анализа возможных кофакторов, которые могут приводить к неопластическим изменениям шейки матки.

Цель исследования – разработка модели прогнозирования индивидуального риска развития РШМ у женщин репродуктивного возраста с учетом клинико-анамнестических, лабораторных и гистологических данных.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили ретроспективные данные обследования 251 пациентки репродуктивного возраста, проходившей лечение в Центре гинекологии и репродуктивных технологий Национального медицинского исследовательского центра «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России в период с 2015 по 2022 г.

Результаты. Высокоонкогенные типы ВПЧ достоверно чаще встречались в группе пациенток с верифицированным РШМ, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК), по сравнению с пациентками, не принимавшими КОК ($p = 0,035$). Многофакторный анализ позволил нам определить, что длительный прием КОК суммарно >7 лет ассоциирован с тенденцией к повышению риска развития РШМ (отношение рисков 1,68; 95 % доверительный интервал 1,1–2,5; $p = 0,010$). По результатам статистического расчета были получены значения коэффициентов регрессии, и тенденцию к повышению риска развития РШМ прогнозировали при наличии таких факторов, как персистенция ВПЧ 16-го типа, величина индекса массы тела и длительность приема КОК в годах.

Выводы. Таким образом, учет всех возможных факторов риска развития РШМ, отрицательного влияния кофакторов, а именно повышенного индекса массы тела и длительного приема КОК, на течение ВПЧ-инфекции как на ведущий этиологический фактор РШМ позволит выделить группы повышенного риска развития РШМ, сформировать индивидуальный алгоритм наблюдения и обследования на протяжении всего периода приема КОК, а также провести индивидуальную онкопрофилактику путем ограничения длительности приема КОК.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, комбинированные оральные контрацептивы, ожирение, математическая модель

Для цитирования: Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Возможности прогнозирования индивидуального риска развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с помощью математического моделирования. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):90–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-90-98>

The possibilities of predicting the individual risk of cervical cancer in women of reproductive age using mathematical modeling

L.A. Klyukina¹, E.A. Sosnova¹, A.A. Ishchenko², M.M. Davydov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;
²National Medical Research Center "Medical and Rehabilitation Center", Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Lidiya Aleksandrovna Klyukina lidiaklyukina@mail.ru

Background. Cervical cancer (CC) refers to cancer of visual localization and in women of reproductive age remains one of the most common oncological diseases. The carcinogenesis of CC is caused by the persistence of highly oncogenic types of human papillomavirus (HPV), the level of carcinogenicity of which is the highest based on the criteria of the International Agency for Research on Cancer. However, cervical carcinogenesis does not occur in all cases of persistence of highly oncogenic types of HPV. This, in turn, determines the need for a thorough search, study and analysis of possible cofactors that can lead to neoplastic changes in the cervix.

Aim. To develop a model for predicting the individual risk of CC in women of reproductive age, taking into account clinical, anamnestic, laboratory and histological data.

Materials and methods. The material for the study was retrospective examination data from 251 patients of reproductive age who were treated at the Center for Gynecology and Reproductive Technologies of the National Medical Research Center "Medical and Rehabilitation Center", Ministry of Health of Russia in the period 2015–2022.

Results. Highly oncogenic HPV types were significantly more common in the group of patients with verified CC who took combined oral contraceptives (COC), compared with patients who did not take COC ($p = 0.035$). Multifactorial analysis allowed us to determine that long-term use of COC for a total of more than 7 years is associated with a tendency to increase the risk of developing CC (hazard ratio 1.68; 95 % confidence interval 1.1–2.5; $p = 0.010$). According to the results of statistical calculation, the values of regression coefficients were obtained and the tendency to increase the risk of developing CC was predicted in the presence of such factors as: HPV type 16 persistence, body mass index, and the duration of COC intake in years.

Conclusion. Thus, taking into account all possible risk factors for CC, the negative effect of cofactors, namely increased body mass index and prolonged intake of COC, on the course of HPV as the leading etiological factor of breast cancer, will allow us to identify groups at increased risk of developing CC, form an individual algorithm for monitoring and examination throughout the entire period of taking COC, as well as conduct individual cancer prevention by limiting the duration of taking COC.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, combined oral contraceptives, obesity, mathematical model

For citation: Klyukina L.A., Sosnova E.A., Ishchenko A.A., Davydov M.M. The possibilities of predicting the individual risk of cervical cancer in women of reproductive age using mathematical modeling. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):90–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-90-98>

Введение

В настоящее время во всем мире одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста по-прежнему остается рак шейки матки (РШМ). По оценкам GLOBOCAN, в 2020 г. в мире более чем у 606 тыс. женщин был диагностирован РШМ и ~341 831 женщина умерла от РШМ [1]. Этот показатель свидетельствует о том, что РШМ является 4-м по распространенности типом рака у женщин (6,5 % от общей заболеваемости раком у женщин) [1].

Достаточно давно известно, что РШМ является отдаленным результатом персистенции одного или нескольких из 15 высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ). По оценкам, из 604 тыс. новых случаев РШМ ежегодно во всем мире на ВПЧ 16-го и 18-го типов приходится 71 % случаев РШМ, в то время как на ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 — еще 19 % [2, 3]. Тем не менее около 3–8 % случаев РШМ являются ВПЧ-отрицательными [4]. Стоит отметить, что почти в 90 % случаев ВПЧ-инфекция про-

ходит в течение 2 лет с момента заражения и сохраняется только у ~10 % женщин.

Рак шейки матки развивается в результате серии 4 ключевых этапов, а именно передачи ВПЧ, персистенции вируса, прогрессирования клона инфицированных клеток до предраковых изменений и собственно инвазии [3]. Однако точный механизм прогрессирования поражений до инвазивного РШМ по-прежнему остается неясным. В частности, точно неизвестно, почему в некоторых случаях ВПЧ-инфекция сохраняется и поражение прогрессирует до РШМ, в то время как в других случаях ВПЧ-инфекция элиминирует или предраковые изменения в тканях регрессируют до нормального состояния. Существует ли какая-либо специфическая траектория дифференцировки клеток? Что является решающим фактором, определяющим переход от персистирующей ВПЧ-инфекции к предраковым поражениям и РШМ?

Таким образом, имеется очевидная необходимость в более глубоком понимании канцерогенеза шейки матки, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, что позволит

выделить группы риска по развитию РШМ и разработать индивидуальные алгоритмы профилактики.

Цель исследования — разработать модель прогнозирования индивидуального риска развития РШМ у женщин репродуктивного возраста с учетом клинико-анамнестических, лабораторных и гистологических данных.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили ретроспективные данные обследования 251 пациентки репродуктивного возраста, проходивших лечение в Центре гинекологии и репродуктивных технологий Национального медицинского исследовательского центра «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России в период с 2015 по 2022 г. Всем пациенткам выполнялся общепринятый комплекс исследований, включавший гинекологический осмотр, цитологическое исследование соскобов экзоцервикса и эндоцервикса, полимеразную цепную реакцию с определением типа ВПЧ, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Все пациентки были разделены на 2 группы: в основную группу вошла 181 пациентка с верифицированным РШМ, в группу контроля — 70 пациенток без онкологической патологии.

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 48 лет, репродуктивный возраст, гистологически верифицированный РШМ.

Критерии включения в группу контроля: возраст от 18 до 48 лет, репродуктивный возраст, отсутствие РШМ в анамнезе и на момент проведения исследования.

Критерии не включения: возраст моложе 18 и старше 48 лет, беременность, наличие гормонозависимых заболеваний женских репродуктивных органов, отказ женщины от участия в исследовании, указание на использование внутриматочной системы «Мирена».

Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы, и его проведение одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 03—21 от 11.02.2021).

В исследовании проводился сравнительный анализ данных соматического и репродуктивного анамнеза, клинико-морфологических особенностей РШМ, указаний на прием КОК и его длительность с последующей статистической обработкой данных. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS 23.0. Статистически значимым считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. С целью определения влияния приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на развитие событий (РШМ) проводили многофакторный регрессионный логистический анализ. С помощью метода бинарной логистической регрессии были построены прогностические модели, позволяющие определить вероятность возникновения РШМ в зависимости от различных факторов риска.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Средний возраст пациенток в основной

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель Parameter	Основная группа Main group (n = 181)	Группа контроля Control group (n = 70)	p
Средний возраст, лет Mean age, years	42,06 ± 4,64	46,03 ± 6,11	0,235
Отягощенная наследственность, n (%) Heredity is burdened, n (%)	4 (2,2)	2 (2,8)	0,764
Своевременный возраст менархе, n (%) The age of menarche is timely, n (%)	175 (96,6)	61 (87,1)	0,005*
Регулярный менструальный цикл, n (%) Regular menstrual cycle, n (%)	168 (92,8)	54 (77,1)	0,001*
Бесплодие, n (%) Infertility, n (%)	8 (4,4)	2 (2,8)	0,571
Беременность, Me [Q25—Q75] Pregnancy, Me [Q25—Q75]	2,56 [1; 4]	2,81 [2; 4]	0,106
Роды, Me [Q25—Q75] Childbirth, Me [Q25—Q75]	1,26 [1; 2]	1,45 [1; 2]	0,036*

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Основная группа Main group (n = 181)	Группа контроля Control group (n = 70)	p
Аборты, Ме [Q25–Q75] Abortions, Me [Q25–Q75]	1,31 [0; 2]	1,35 [0; 2]	0,657
Индекс массы тела, Ме [Q25–Q75] Body mass index, Me [Q25–Q75]	23,98 [20,4; 26,1]	22,44 [19,65; 24,3]	0,001*
Избыточная масса тела, n (%) Overweight, n (%)	52 (17,8)	8 (11,4)	0,004*
Ожирение I степени, n (%) Obesity of the first degree, n (%)	19 (10,5)	4 (5,7)	0,239
Ожирение II степени, n (%) Obesity of the II degree, n (%)	11 (6,0)	0	0,035*
Ожирение III степени, n (%) Obesity of the III degree, n (%)	1 (0,5)	0	0,534
Вирус простого герпеса 1, 2, n (%) Herpes simplex virus 1, 2, n (%)	10 (5,5)	3 (4,2)	0,692
<i>Trichomonas vaginalis</i> , n (%)	3 (1,6)	1 (1,4)	0,897
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , n (%)	2 (1,1)	0	0,378
<i>Chlamydia trachomatis</i> , n (%)	12 (6,6)	4 (5,7)	0,791
<i>Mycoplasma genitalium</i> , n (%)	4 (2,2)	3 (4,2)	0,371
Хронический пиелонефрит, n (%) Chronic pyelonephritis, n (%)	7 (3,8)	5 (7,1)	0,276
Желчнокаменная болезнь, n (%) Cholelithiasis, n (%)	6 (3,3)	3 (4,2)	0,711
Хронический гастрит, n (%) Chronic gastritis, n (%)	16 (8,8)	4 (5,7)	0,413
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, n (%) Duodenal ulcer, n (%)	2 (1,1)	2 (2,8)	0,321
Язвенная болезнь желудка, n (%) Peptic ulcer of the stomach, n (%)	2 (1,1)	0	0,378
Гипотиреоз, n (%) Hypothyroidism, n (%)	10 (5,5)	4 (5,7)	0,954
Гипертоническая болезнь, n (%) Hypertension, n (%)	3 (1,6)	1 (1,4 %)	0,897
Прием комбинированных оральных контрацептивов, n (%) Taking combined oral contraceptives, n (%)	54 (29,8)	11 (15,7)	0,023*
Длительность приема комбинированных оральных контрацептивов, лет The duration of taking combined oral contraceptives, years	3,04 ± 5,09	1,24 ± 2,99	0,011*

*Связь фактора риска с вероятностью развития рака шейки матки статистически значима ($p < 0,05$).

Примечание. Ме (mean) — среднее значение; Q25, Q75 — квантили 25 и 75.

*The relationship of the risk factor with the probability of developing cervical cancer is statistically significant ($p < 0.05$).

Note. Me — mean value; Q25, Q75 — quartiles 25 and 75.

группе составил $42,06 \pm 4,64$ года, в группе контроля – $46,03 \pm 6,11$ года.

В основной группе прием КОК отмечался у 54 (29,8 %) пациенток, в группе контроля – у 11 (15,7 %). Достоверно чаще прием КОК был отмечен у пациенток основной группы ($p = 0,023$). По длительности приема КОК также были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,011$). Так, в основной группе длительность приема КОК составила $3,04 \pm 5,09$ года, в группе контроля – $1,24 \pm 2,99$ года.

В группе пациенток, принимавших КОК, РШМ чаще был верифицирован на стадиях TisN0M0 ($n = 17$ (31,5 %)), T1a2N0M0 ($n = 14$ (26 %)), T1b1N0M0 ($n = 11$ (20,3 %)). Статистически значимые различия между группами были получены по частоте встречаемости стадий T1a2N0M0 и T1b1N0M0 ($p = 0,002$ и $0,048$). В группе пациенток, принимавших КОК, РШМ по морфологической картине был представлен плоско-клеточным раком ($n = 54$ (100 %)) с высокой ($n = 45$ (83,3 %)) и умеренной степенью дифференцировки ($n = 9$ (16,6 %)). Статистически значимых различий между группами по морфологическим характеристикам получено не было ($p > 0,05$).

Высокоонкогенные типы ВПЧ достоверно чаще встречались в группе пациенток с верифицированным РШМ, принимавших КОК, по сравнению с пациентками, которые КОК не принимали ($p = 0,035$) (рис. 1). При тщательном анализе частоты встречаемости каждого высокоонкогенного типа ВПЧ в исследуемых группах статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$).

Изучение частоты встречаемости патологии шейки матки в исследуемых группах не показало статистически значимых различий ($p > 0,05$) (рис. 2).

Многофакторный анализ позволил нам определить, что длительный прием КОК суммарно >7 лет ассоциирован с тенденцией к повышению риска раз-

вития РШМ (отношение рисков (ОР) 1,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,5; $p = 0,010$).

С целью определения вероятности возникновения РШМ в зависимости от различных факторов риска была построена прогностическая модель по методу бинарной логистической регрессии. Отбор факторов риска для прогностической модели проводили с использованием метода Вальда. По результату была получена регрессионная функция:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (1)$$

$$z = -2,23 + 1,68 \times X_{16\text{-й тип ВПЧ}} + 0,19 \times X_{\text{ИМТ}} + 0,10 \times X_{\text{длит. приема КОК}},$$

где P – вероятность возникновения РШМ; e – основание натуральных логарифмов, иррациональная константа, примерно равная 2,71828; $X_{16\text{-й тип ВПЧ}}$ – подтвержденная персистенция ВПЧ 16-го типа; $X_{\text{ИМТ}}$ – индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$; $X_{\text{длит. приема КОК}}$ – длительность приема КОК, лет.

По результатам статистического расчета были получены значения коэффициентов регрессии, и тенденцию к повышению риска развития РШМ прогнозировали при наличии таких факторов, как персистенция ВПЧ 16-го типа, величина ИМТ и длительность приема КОК (табл. 2).

Прогностическая модель (1) характеризовалась коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, равным 0,66, т. е. в модели учитывалось 66,0 % факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития РШМ, модель была статистически значимой ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции P . Так, ROC-кривая характеризовалась значением $\text{AUC} = 0,72 \pm 0,34$ (95 % ДИ 0,65–0,79) (рис. 3).

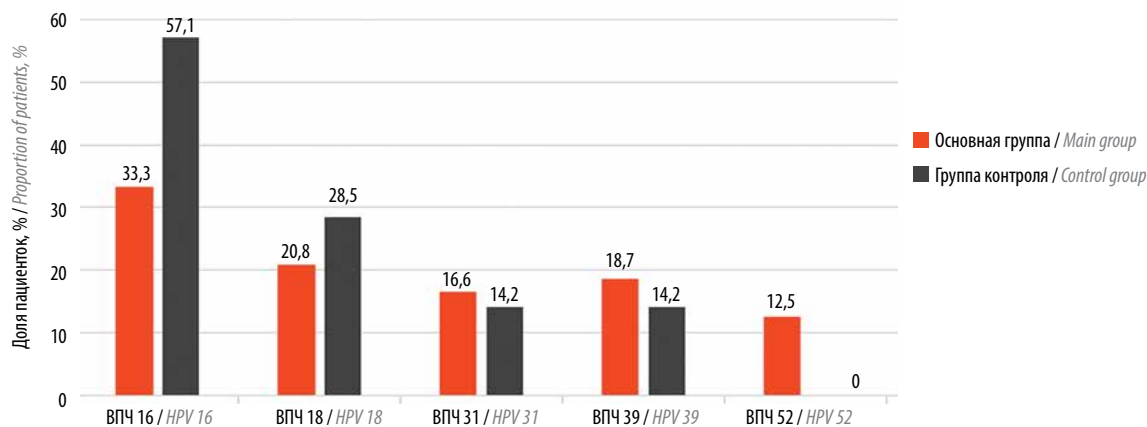


Рис. 1. Частота встречаемости высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток исследуемых групп, принимавших комбинированные оральные контрацептивы

Fig. 1. The frequency of occurrence of highly oncogenic human papillomavirus (HPV) types in patients of the study groups who took combined oral contraceptives

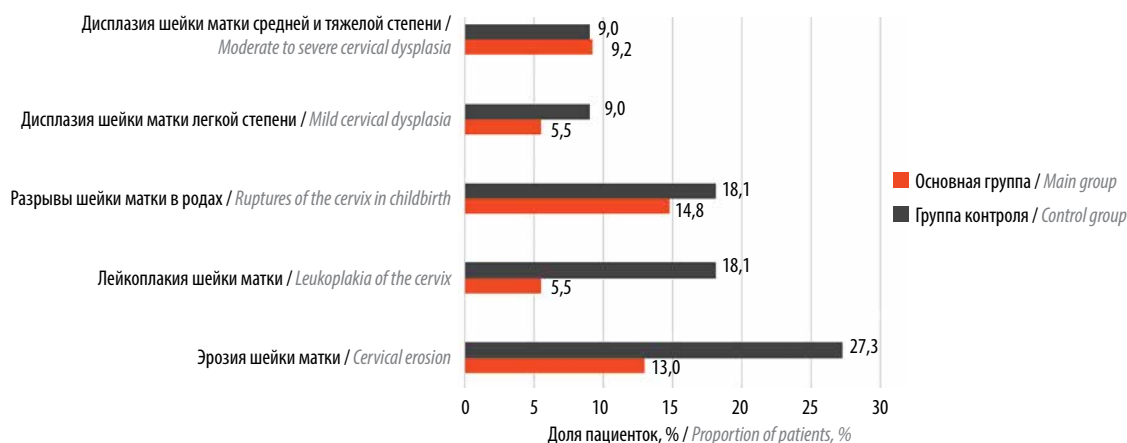


Рис. 2. Частота встречаемости патологии шейки матки у пациенток исследуемых групп, принимавших комбинированные оральные контрацептивы
Fig. 2. Incidence of cervical pathology in patients of the study groups who took combined oral contraceptives

Таблица 2. Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (1), с вероятностью развития рака шейки матки
Table 2. Association of risk factors included in the model (1) with the probability of developing cervical cancer

Фактор риска развития рака шейки матки Risk factor for cervical cancer	Отношение скорректированных шансов; 95 % доверительный интервал Adjusted odds ratio; 95 % confidence interval	<i>p</i>
Вирус папилломы человека 16-го типа Human papillomavirus type 16	5,39; 1,81–16,03	0,002*
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	1,13; 1,04–1,22	0,004*
Длительность приема комбинированных оральных контрацептивов, лет The duration of taking combined oral contraceptives, years	1,11; 1,02–1,20	0,015*

*Связь фактора риска с вероятностью развития рака шейки матки статистически значима ($p < 0,05$).

*The relationship of the risk factor with the probability of developing cervical cancer is statistically significant ($p < 0.05$).

Величина прогностической функции R в точке cut-off соответствовала уровню 0,659. При значениях функции $\geq 0,659$ прогнозировался высокий риск развития РШМ, при значениях $< 0,659$ – низкий риск развития РШМ.

При полученной пороговой величине функции R чувствительность модели составила 72,9 %, специфичность – 68,6 %, положительное прогностическое значение – 83 %, отрицательное прогностическое значение – 31,5 %, точность – 79,3 %.

Обсуждение

Согласно статистическим данным, около 10 % случаев рака ассоциированы с инфекционными агентами [5]. Во всем мире наиболее распространенными инфекционными агентами, вызывающими рак различных локализаций, являются *Helicobacter pylori* (36,3 %) и ВПЧ (31,1 %), за которыми следуют гепатиты В (16,3 %) и С (7,1 %) [6]. Для женщин роль ВПЧ в развитии рака органов женской репродуктивной системы определена достаточно давно. Так, около 50 % всех случаев рака, ассоциированного с ВПЧ, у женщин со-

ставляет РШМ [7]. Что касается морфологической характеристики РШМ, ранее считалось, что с персистенцией высокоонкогенных штаммов ВПЧ ассоциировано развитие плоскоклеточных форм РШМ. Развитие аденокарцином шейки матки также ассоциировано с персистенцией ВПЧ, но корреляция менее выражена и в большей степени зависит от возраста. Так, у женщин моложе 40 лет около 90 % аденокарцином шейки матки также ассоциированы с персистенцией высокоонкогенных штаммов ВПЧ, тогда как у женщин в возрасте 60 лет и старше персистенция ВПЧ наблюдалась только в 43 % случаев [8].

Вектор направления исследований в области ассоциации персистенции высокоонкогенных штаммов ВПЧ и риска развития РШМ задан достаточно давно, и результаты современных исследований продолжают подтверждать негативную ассоциацию. В исследовании Z. Wang и соавт. (2020) отмечено, что из 1403 женщин с персистенцией 1 высокоонкогенного штамма ВПЧ у 414 (29,51 %) была диагностирована дисплазия шейки матки тяжелой степени, а у 22 (1,57 %) женщин был морфологически подтвержден РШМ [9]. В общей

сложности у 45 (1,30 %) женщин, участвовавших в этом исследовании, был диагностирован РШМ, в том числе у 24 женщин с персистенцией ВПЧ 16-го типа (в том числе у 19 — в форме моноинфекции и у 5 — в сочетании с другими высокоонкогенными штаммами), у 3 женщин с персистенцией ВПЧ 18-го типа в форме моноинфекции, у 1 женщины в сочетании с персистенцией ВПЧ 33-го типа и у 16 женщин с персистенцией ВПЧ других штаммов, в том числе с невысокой онкогенностью.

Не менее высокая частота выявления высокоонкогенных штаммов ВПЧ при РШМ отмечена в исследовании А.М. О'Нейлл и R. Dwyer (2023): 82,7 % случаев инвазивного РШМ были ассоциированы с персистенцией ВПЧ 16-го или 18-го типа [10].

Ожирение является достаточно хорошо известным фактором риска развития рака разных локализаций. Ввиду общемировой распространенности проблемы избыточной массы тела и ожирения исследователи обратили внимание на возможную ассоциацию избыточной массы тела и канцерогенеза шейки матки.

В крупном исследовании, проведенном в Дании А. Urbute и соавт. (2023), с участием 384 559 женщин с индексом массы тела $\geq 18,5$ кг/м² избыточная масса тела и ожирение были связаны с более высокими показателями заболеваемости РШМ (ОР 1,24; 95 % ДИ 1,04–1,49 и ОР 1,14; 95 % ДИ 0,91–1,43 соответственно) и более низкими показателями выявления предраковых поражений шейки матки (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,84–0,92 и ОР 0,67; 95 % ДИ 0,63–0,71 соответственно) [11].

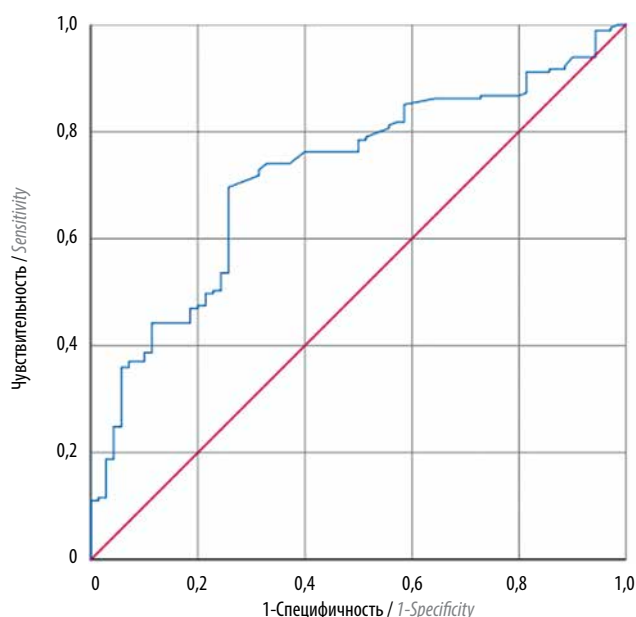


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития рака шейки матки от значений логистической функции P

Fig. 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of developing cervical cancer on the values of the logistic function P

В исследовании «случай — контроль» R. Arfaiasufandi и соавт. (2019) отмечено повышение риска развития РШМ при ожирении (отношение шансов (ОШ) 6,83; 95 % ДИ 2,44–19,17; $p < 0,001$) [12].

Значительное повышение риска развития цервикального рака отмечено в исследовании Е.А. El-Moselhy и соавт. (2016): у женщин с ожирением риск развития РШМ был в 5,42 раза выше по сравнению с женщинами, масса тела которых находилась в пределах нормы (ОР 5,42; ДИ 95 % 3,03–9,74) [13].

Проблема цервикального канцерогенеза в отношении КОК в настоящее время достаточно остра и изучается достаточно активно по всему миру, но результаты опубликованных исследований не позволяют сделать четкого вывода о цервикальном риске.

Е. Adam и соавт. (2000) считают прием КОК значительным фактором риска развития РШМ, так как восходящая регуляторная область ВПЧ высокого риска содержит последовательности, сходные с чувствительными элементами глюкокортикостероидов, которые могут индуцироваться стероидными гормонами, такими как прогестерон, являющийся активным компонентом оральных контрацептивов и дексаметазона [14]. Иммуногистохимические исследования образцов гистерэктоми у молодых женщин, перенесших операцию по поводу нецервикального доброкачественного заболевания матки, показали, что экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона значительно выше в зоне трансформации по сравнению с эктоцервиксом [15]. В нескольких исследованиях было отмечено, что эстрогены могут рассматриваться как генотоксичные агенты, которые гидроксилируются специфическим цитохромом P450 [16, 17].

Международное агентство по изучению рака классифицировало оральные контрацептивы как канцерогенные агенты для шейки матки [18]. Данная точка зрения находит свое подтверждение и в результатах современных исследований. Так, в большинстве работ сообщается, что длительное использование пероральных контрацептивов связано с более высоким риском развития инвазивного РШМ [19–21].

Недавний обзор 14 исследований «случай — контроль» и 5 когортных исследований показал, что прием пероральных контрацептивов был связан с повышением риска развития РШМ в 1,51 раза (95 % ДИ 1,35–1,68) [22]. Отмечена зависимость от продолжительности приема пероральных контрацептивов: незначительное увеличение заболеваемости наблюдалось, если прием продолжался < 2 лет (ОШ 1,27; 95 % ДИ 0,98–1,65), и, наоборот, статистически значимое увеличение риска отмечалось при использовании пероральных контрацептивов в течение 2–5 лет (ОШ 1,34; 95 % ДИ 1,20–1,50), 5–10 лет (ОШ 1,93; 95 % ДИ 1,56–2,36) и > 10 лет (ОШ 2,24; 95 % ДИ 1,45–3,48). В зависимости от гистологического типа риск был выше для аденокарциномы

(ОШ 1,77; 95 % ДИ 1,4–2,24), чем для плоскоклеточного рака (ОШ 1,29, 95 % ДИ 1,18–1,42) [22].

Исследование Е. Roua и соавт. (2016) показало, что при использовании пероральных контрацептивов ОР развития РШМ составлял 2,0 (95 % ДИ 1,3–3,0), 1,6 (95 % ДИ 1,0–2,6) и 1,8 (95 % ДИ 1,1–2,9) после использования пероральных контрацептивов в течение 5–9, 10–14 и >15 лет соответственно [23].

Популяционное исследование «случай – контроль», включившее 150 женщин с аденокарциномой шейки матки *in situ* и 651 женщину контрольной группы, выявило повышенную заболеваемость РШМ у тех, кто когда-либо принимал оральные контрацептивы (ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,2–5,8) [24]. Риск увеличивался пропорционально продолжительности приема препаратов ($p < 0,001$), достигая ОШ 5,5 (95 % ДИ 2,1–14,6) при использовании >12 лет. Исследователи отметили, что длительное применение пероральных контрацептивов может способствовать развитию аденокарциномы шейки матки.

В одном из крупнейших исследований данной проблемы были отмечены аналогичные результаты [25]. М. Vessey и R. Painter (2006) провели исследование с участием 17032 женщин в возрасте 25–39 лет, которое показало, что ОР развития РШМ составляет 4,2 (95 % ДИ 1,8–12,0) для тех, кто когда-либо принимал оральные

контрацептивы, по сравнению с теми, кто не принимал препараты данной группы. В зависимости от продолжительности приема оральных контрацептивов риск развития РШМ находился в диапазоне от 2,9 (95 % ДИ 0,9–9,9) до 3,3 (95 % ДИ 1,2–10,4) и 6,1 (95 % ДИ 2,5–17,9) для приема пероральных контрацептивов в течение ≤48, 49–96 и >97 мес соответственно [25].

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с результатами достаточно большого количества работ, посвященных взаимосвязи приема оральных контрацептивов и повышения риска развития цервикального рака. Ввиду того, что по причине отмеченного повышения риска развития цервикального рака мнения ученых разделились и проблему нельзя назвать решенной, Всемирная организация здравоохранения не рекомендует никаких изменений в практике назначения пероральных контрацептивов с позиции профилактики риска канцерогенеза шейки матки. Детальное изучение вклада как каждого фактора риска, так и их совокупного влияния в цервикальный канцерогенез позволит разработать индивидуальную тактику профилактики РШМ при назначении КОК и улучшить качество жизни женщин.

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. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65. DOI: 10.1136/jcp.55.4.244
3. IARC Working Group. Human Papillomaviruses: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>.
4. Lee J.E., Chung Y., Rhee S. et al. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer. *BMB Rep* 2022;55(9): 429–38. DOI: 10.5483/BMBRep.2022.55.9.042
5. Szymonowicz K.A., Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med* 2020;17(4):864–78. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370
6. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
7. International Agency for Research on Cancer. Cancers Attributable to Infections. 2020. Available at: <https://www.iarc.fr/>.
8. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 2020;40(5):602–8. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030
9. Wang Z., Gu Y., Wang H. et al. Distribution of cervical lesions in high-risk HPV (hr-HPV) positive women with ASC-US: A retrospective single-center study in China. *Virol J* 2020;17:185. DOI: 10.1186/s12985-020-01455-2
10. O'Neill A.M., Dwyer R. Primary prevention of cervical cancer in women: Human papillomavirus vaccine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;281:29–31. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.12.001
11. Urbute A., Frederiksen K., Thomsen L.T. et al. Overweight and obesity as risk factors for cervical cancer and detection of precancers among screened women: A nationwide, population-based cohort study. *Gynecol Oncol* 2023;181:20–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.12.002
12. Arfaifasufandi R., Mudigdo A., Sudiyanto A. The effect of obesity, oral contraceptive and passive smoking on the risk of cervical cancer. *J Epidemiol Public Health* 2019;4:189–97. DOI: 10.26911/jepublichealth.2019.04.03.06
13. El-Moselhy E.A., Borg H.M., Atlam S.A. Cervical cancer: Sociodemographic and clinical risk factors among adult egyptian females. *Adv Oncol Res Treat* 2016;1:1–7.
14. Adam E., Berkova Z., Daxnerova Z. et al. Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:257–64. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)70208-0
15. Remoue F., Jacobs N., Miot V. et al. High intraepithelial expression of estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2003;18:1660–5. DOI: 10.1016/S0002-9378(03)00852-4
16. Liehr J.G. Role of DNA adducts in hormonal carcinogenesis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;32:276–82. DOI: 10.1006/rtph.2000.1432

17. Cavalieri E., Frenkel K., Liehr J.G. et al. Estrogens as endogenous genotoxic agents – DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;27:75–93. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024247
18. Cogliano V., Grosse Y., Baan R. et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:552, 553. DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70273-4
19. Loopik D.L., Int'Hout J., Melchers W.J.G. et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: A population-based study. *Eur J Cancer* 2020;124:102–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.009
20. Appleby P., Beral V., Berrington de González A. et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5
21. Moreno V., Bosch F.X., Munoz N. et al. Effect of oral contraceptives on risks of cervical cancer in women with human papilloma-virus infection: The IARC Multicentric Case-Control Study. *Lancet* 2002;359:1085–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3
22. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer – a systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;247:163–75. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.014
23. Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *PLoS One* 2016;11:e0147029. DOI: 10.1371/journal.pone.0147029
24. Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M. et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:171–7.
25. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006;95:385–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603260

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' contributions. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Соснова / E.A. Sosnova: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>

А.А. Ищенко / A.A. Ishchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4476-4972>

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Клюкиной, и его проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 03-21 от 11.02.2021). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих медицинских данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was performed within the framework of L.A. Klyukina's dissertation work, and its conduct was approved by the local ethics committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 03-21 dated 11 February, 2021). All patients signed informed consent to participate in the study and the publication of their medical data.

Статья поступила: 19.01.2024. Принята к публикации: 29.01.2024. Опубликовано онлайн: 23.07.2024.

Article submitted: 19.01.2024. Accepted for publication: 29.01.2024. Published online: 23.07.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-99-104>

Анализ заболеваемости лейомиомой матки в г. Екатеринбурге

О.Ю. Севостьянова¹, М.В. Коваль¹, Т.В. Чумарная², С.Р. Беломестнов¹, Н.Е. Севостьянова³,
Т.А. Обоскалова¹, О.Д. Стриганова¹

¹ФБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН»; Россия, 620078 Екатеринбург, ул. Первомайская, 106;

³ФКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 10

Контакты: Ольга Юрьевна Севостьянова olsyava@gmail.com

Введение. Лейомиома матки (ЛМ) является доброкачественной опухолью миометрия и рассматривается в качестве одного из критериев состояния репродуктивного здоровья женщин. Объективная информация о заболеваемости ЛМ в современном мегаполисе позволяет оценить уровень репродуктивного здоровья популяции женского населения, охарактеризовать доступность и качество медицинской помощи, планировать ее развитие.

Цель исследования – провести анализ первичной (ПЗ) и общей заболеваемости (ОЗ) ЛМ по данным медицинских организаций г. Екатеринбурга в 2016–2022 гг.

Материалы и методы. Проведено эпидемиологическое исследование ПЗ и ОЗ ЛМ взрослого женского населения г. Екатеринбурга в 2016–2022 гг. Для анализа использовали форму федерального статистического наблюдения № 12 медицинских организаций, расположенных на территории города. Показатели заболеваемости рассчитывали на среднегодовую численность женского населения в возрасте 18 лет и старше, выражали в ‰ . Исследовали абсолютный прирост (убыль), темп роста (снижения), темп прироста (снижения), средний темп прироста (снижения). Многолетнюю динамику показателей определяли с помощью среднего темпа прироста.

Результаты. ПЗ ЛМ составила $130,89 \text{‰}$, ОЗ – $735,80 \text{‰}$ в 2016 г. В течение допандемийного периода показатели значительно увеличились в 2019 г. по сравнению с исходным 2016 г. ($p < 0,001$): ПЗ возросла в 1,96 раза, ОЗ – в 1,39 раза. Показатели уменьшились до уровня 2016 г. во время пандемии новой коронавирусной инфекции (2020–2022 гг.) ($p > 0,05$).

Выводы. Динамика ПЗ и ОЗ ЛМ в популяции женщин современного мегаполиса рассматривается как критерий состояния здоровья женщин, доступности и качества профилактической и плановой медицинской помощи пациенткам гинекологического профиля. Результаты исследования рекомендуются для планирования медицинской помощи женщинам и могут составить основу для продолжения эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: первичная заболеваемость, общая заболеваемость, лейомиома, матка, Екатеринбург

Для цитирования: Севостьянова О.Ю., Коваль М.В., Чумарная Т.В. и др. Анализ заболеваемости лейомиомой матки в г. Екатеринбурге. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):99–104.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-99-104>

Analysis of the incidence of uterine fibroid in Yekaterinburg

O. Yu. Sevostyanova¹, M. V. Koval¹, T. V. Chumarnaya², S. R. Belomestnov¹, N. E. Sevostyanova³, T. A. Oboskalova¹,
O. D. Striganova¹

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

²Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Science; 106 Pervomayskaya St., Yekaterinburg 620078, Russia;

³Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation; 10 Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia

Contacts: Olga Yuryevna Sevostyanova olsyava@gmail.com

Background. Uterine fibroid (UF) is a benign tumor of the myometrium and is considered as one of the criteria for the state of women's reproductive health. Objective information about the incidence of UF in a modern megalopolis allows

us to assess the level of health of the female population, characterize the availability and quality of medical care, and plan its development.

Aim. To analyze the incidence and prevalence of UF according to the data of medical organizations in Yekaterinburg in 2016–2022.

Materials and methods. An epidemiological study of the incidence and prevalence of the adult female population of the city of Yekaterinburg in 2016–2022 was conducted. For the analysis, we used Form No. 12 of the Federal Statistical Observation of Medical Organizations located in the city. The incidence rates were calculated for the average annual female population aged 18 years and over, expressed in $^0/_{0000}$. Absolute growth (decrease), growth rate (decrease), growth rate (decrease), average growth rate (decrease) were studied. The long-term dynamics of the indicators was determined using the average growth rate.

Results. The incidence of UF was $130.89^0/_{0000}$ and the prevalence was $735.80^0/_{0000}$ in 2016. During the pre-pandemic period, the indicators increased significantly in 2019 compared to the baseline year 2016 ($p < 0.001$). The incidence increased by 1.96 times, the prevalence – by 1.39 times. The indicators decreased to the level of 2016 during the pandemic of new coronavirus infection (2020–2022) ($p > 0.05$).

Conclusion. The obtained dynamics of incidence and prevalence of UF in the population of women in a modern megalopolis is considered as a criterion for the state of women's health, accessibility and quality of preventive and planned medical care for gynecological patients. The results of the study are recommended for planning medical care for women and can form the basis for continuing epidemiological studies.

Keywords: incidence, prevalence, uterine fibroid, uterus, Yekaterinburg

For citation: Sevostyanova O.Yu., Koval M.V., Chumarnaya T.V. et al. Analysis of the incidence of uterine fibroid in Yekaterinburg. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(2):99–104. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-99-104>

Введение

Миома матки, именуемая в Международной классификации болезней 10-го пересмотра как лейомиома (ЛМ), является распространенным доброкачественным новообразованием женской половой системы [1, 2]. Современная клиническая медицина рассматривает ЛМ как доброкачественную моноклональную опухоль, исходящую из гладкомышечных клеток тела или шейки матки. Она может менять свою гистологическую структуру на соединительнотканную и соответствовать фенотипу липомы, фибромы, келоидного рубца [3, 4]. Риск малигнизации опухоли крайне низкий и составляет не более 0,25 % [5]. Однако заболевание может вызывать неприятные эффекты в жизни женщины, включая аномальное маточное кровотечение, тяжелую и/или хроническую анемию, дисменорею, тазовую боль, недержание мочи, бесплодие и повторные выкидыши [6–8]. Симптомная ЛМ тесно связана с хирургическим вмешательством (гистерэктомия, миомэктомия), которое остается одним из основных методов лечения [1, 9, 10]. Клинические проявления ЛМ и хирургическое лечение влияют на качество жизни и репродуктивный потенциал женщин [11, 12]. ЛМ также приводит к значительным экономическим последствиям для отдельных лиц и общества, так как связана с затратами на диагностику, лечение, акушерские осложнения, невыходы на работу [13, 14]. Таким образом, ЛМ является актуальной проблемой для здравоохранения, а эпидемиологические исследования заболевания сохраняют свою актуальность.

Изучение заболеваемости ЛМ связано с рядом трудностей, поскольку у части женщин заболевание протекает бессимптомно. Также ЛМ сочетается с другими гинекологическими заболеваниями (гиперплазией эндометрия, эндометриозом), что «стирает» истинную распространенность болезни [15]. Наиболее точной является диагностика с учетом гистологического исследования операционного материала при хирургическом лечении. В таких случаях чаще встречаются узлы больших размеров, существовавшие много лет, поэтому установление и учет диагнозов запаздывают [16]. Другой особенностью является зависимость опухоли от возраста, расы, образа жизни и региона проживания на планете [17, 18]. Некоторые исследователи показали, что существует положительная зависимость между риском заболеваемости ЛМ и афроамериканской этнической принадлежностью [19]. Также для темнокожих женщин характерны узлы больших размеров и быстрый рост опухоли [20].

Согласно зарубежным публикациям, в настоящее время наметилась устойчивая тенденция к росту частоты диагностики ЛМ у женщин молодого возраста (до 30 лет) [21], а пик заболеваемости, например в США, приходится на начало менопаузы (45–49 лет) [22].

В отечественной литературе опубликованы лишь результаты когортных исследований встречаемости ЛМ, что подчеркивает актуальность изучения эпидемиологических аспектов опухоли на модели популяции женского населения в условиях мегаполиса.

Все это определяет необходимость научных исследований в данном направлении для получения новых знаний о распространенности ЛМ и планирования медицинской помощи женскому населению.

Цель исследования — провести анализ первичной (ПЗ) и общей заболеваемости (ОЗ) ЛМ по данным медицинских организаций г. Екатеринбурга в 2016–2022 гг.

Материалы и методы

Проведено исследование заболеваемости ЛМ в популяции женщин г. Екатеринбурга. Для анализа использовали сведения медицинских организаций, расположенных на территории города, о численности женщин, заболевших ЛМ в возрасте 18 лет и старше в 2016–2022 гг. Учет проводился по форме федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (ФСН № 12) и включал случаи заболеваний, выявленных по обращаемости, при профилактических осмотрах и диспансеризации. Постановка диагноза осуществлялась согласно установленным требованиям [1].

Показатели ПЗ и ОЗ рассчитывали на 100 тыс. женского населения в возрасте 18 лет и старше за календарный год по формулам, рекомендованным Федеральной службой государственной статистики РФ, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, и выражали в ‰ [23, 24]. При расчете показателя использовали сведения о среднегодовой численности женского населения г. Екатеринбурга в 2016–2022 гг. Понятия ПЗ и ОЗ используются организаторами здравоохранения РФ и соответствуют терминам клинической эпидемиологии «заболеваемость» и «распространенность» [25].

Для эпидемиологического анализа составляли динамические ряды и исследовали абсолютный прирост (убыль), темп роста (снижения), темп прироста (снижения) при базисном и цепном основании, средний темп прироста (снижения) (СТП). Темп роста, темп прироста и средний темп прироста (снижения) выражали в %. Многолетнюю тенденцию распределения показателей определяли с помощью СТП. Если заболеваемость на 1-м году периода наблюдения статистически значимо отличалась от уровня последнего года, делали вывод о наличии тенденции. Дополнительно оценивали ее выраженность по среднему темпу прироста: до $\pm 1\%$ — динамика отсутствует, от $\pm 1\text{--}5\%$ — умеренная, более $\pm 5\%$ — выраженная. Знак указывает направленность тенденции [26].

Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel 2016 и SPSS 23.0 (IBM, США). Для сравнения 2 независимых показателей использовали критерий χ^2 . При сравнении нескольких

групп (первичная заболеваемость в динамике) проверялась нулевая гипотеза о равенстве показателя в 2017–2022 гг. показателю в 2016 г., критический уровень значимости, при котором отклонялась нулевая гипотеза, был принят с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, т.е. при множественном сравнении полученная значимость при парном сравнении умножалась на количество сравнений ($p \times 6$). В нашем исследовании имелось 6 попарных сравнений, тогда скорректированная p считалась статистически значимой при значении $<0,05$ [27]. Для сравнения 2 связанных показателей использовался критерий Мак-Немара. Для сравнения нескольких связанных групп и при проверке нулевой гипотезы, когда уровень ОЗ в 2017–2022 гг. не отличался от уровня в 2016 г., применялась поправка Бонферрони на множественные сравнения.

Результаты

Екатеринбург является крупным современным городом с населением 1 444 439 человек в 2016 г. В этом же году женское население мегаполиса в возрасте 18 лет и старше составляло 673 827, в 2022 г. — 638 900 женщин. Соответственно, в 2016 г. первичный диагноз ЛМ был установлен у 882 женщин данной возрастной группы, в 2022 г. — у 1004 женщин. В 2016 г. ПЗ ЛМ составила $130,89\text{‰}$ (рис. 1). В 2017–2019 гг. показатель увеличился по сравнению с 2016 г. ($p_{2017\text{--}2019} < 0,001$) и имел максимальное значение в 2019 г. — $256,69\text{‰}$. ПЗ по сравнению с исходным 2016 г. выросла в 1,96 раза.

В течение 2020–2022 гг. отмечено уменьшение показателя практически до уровня 2016 г. ($p_{2020} = 0,14$; $p_{2021} = 0,79$; $p_{2022} = 0,73$). Однако в этот же период наблюдения (2020–2022 гг.) ПЗ была в 1,39; 1,70 и 1,63 раза меньше, чем в 2019 г. ($p_{2020\text{--}2022} < 0,001$).

В 2016 г. всего было зарегистрировано 4958 случаев заболевания ЛМ. В 2022 г. учтено 5392 диагноза ЛМ. Соответственно, ОЗ ЛМ в 2016 г. составила $735,80\text{‰}$, в 2022 г. — $1022,55\text{‰}$ (см. рис. 1). ОЗ в 2019 г. выросла в 1,39 раза ($p < 0,001$). В предшествующие 2 года (2017–2018 гг.) повышение ОЗ было менее выражено: ОЗ выросла в 1,15 ($p = 0,04$) и 1,17 раза ($p = 0,02$) по сравнению с 2016 г.

В 2020–2022 гг. показатель ОЗ снизился так же, как и ПЗ, и не отличался от уровня 2016 г. ($p_{2020} = 0,49$; $p_{2021} = 0,95$), за исключением 2022 г. ($p_{2022} = 0,04$). В то же время уменьшение показателя ОЗ в 2020–2021 гг. было значимо по сравнению с 2019 г. ($p_{2020\text{--}2021} < 0,001$).

Динамику показателей заболеваемости наглядно иллюстрировали темп прироста и средний темп прироста до и во время пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) (рис. 2–3). Темп прироста ПЗ и ОЗ ЛМ в допандемийный период имел только положительные значения. Обращает на себя внимание величина темпа прироста ПЗ в 2017 г., что, вероятно,

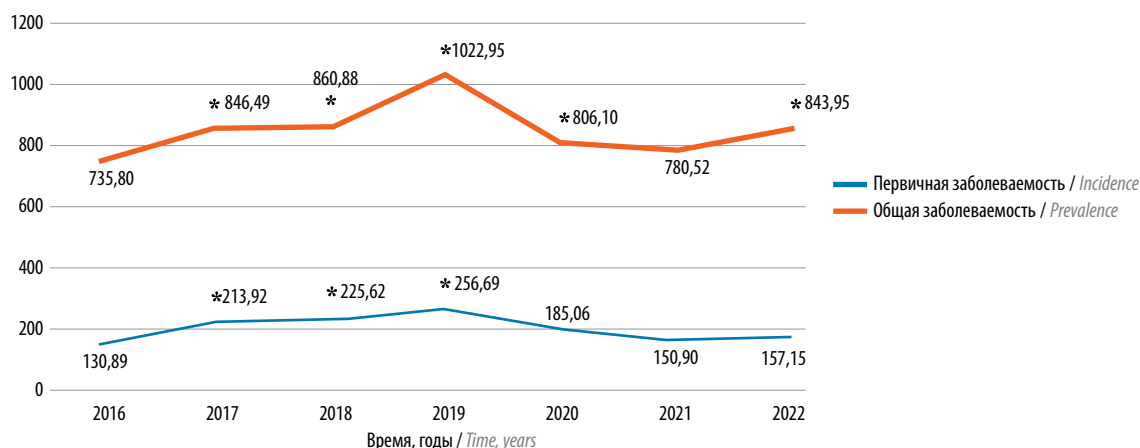


Рис. 1. Первичная и общая заболеваемость лейомиомой матки женщин в возрасте 18 лет и старше в г. Екатеринбурге, $^0/_{0000}$. *Значения $p < 0,05$ при сравнении с показателем в 2016 г.

Fig. 1. Incidence and prevalence of uterine fibroids in Yekaterinburg women aged 18 years and over, $^0/_{0000}$. *p values < 0.05 when compared with this parameter in 2016

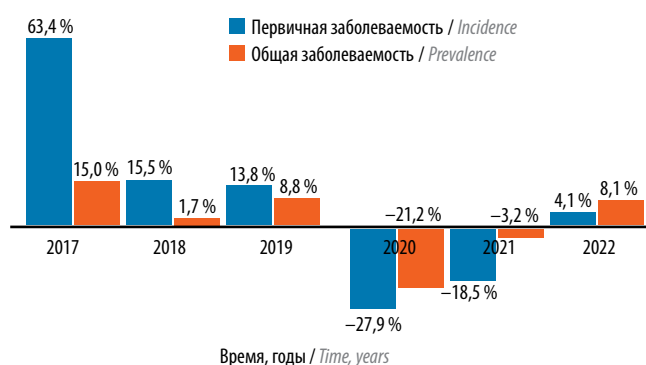


Рис. 2. Темп прироста первичной и общей заболеваемости лейомиомой матки женщин в возрасте 18 лет и старше в г. Екатеринбурге, %

Fig. 2. The growth rate of incidence and prevalence of uterine fibroids Yekaterinburg women aged 18 years and over, %

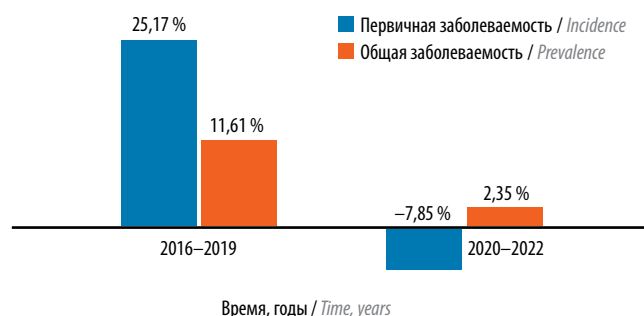


Рис. 3. Средний темп прироста первичной и общей заболеваемости лейомиомой матки женщин в возрасте 18 лет и старше в г. Екатеринбурге, %

Fig. 3. The average growth rate incidence and prevalence of uterine fibroids in Yekaterinburg women aged 18 years and over, %

связано с особенностями учета после выделения ЛМ в отдельную строку в ФСН № 12. В 2018–2019 гг. темп прироста стабилизировался на уровне 15,5–13,8 % в год. В первые годы пандемии НКВИ регистрировались только отрицательные темпы прироста ПЗ: –27,9 % в 2020 г. и –18,5 % в 2021 г. В 2022 г. уже наметилась другая направленность, и темп прироста ПЗ составил 4,1 %. Динамика темпа прироста ОЗ имела вектор значений, аналогичный изменениям ПЗ (см. рис. 2).

Средний темп прироста ПЗ и ОЗ в допандемийный период имел положительные значения и подчеркивал выраженную динамику роста показателя (см. рис. 3). Во время массового распространения НКВИ (2020–2022 гг.) СТП ПЗ имел отрицательные значения и также находился в пределах выраженных изменений, т. е. менее –5 %. В 2020–2022 гг. СТП ОЗ приобрел положительные значения и соответствовал умеренной динамике роста – 2,32 %.

Обсуждение

Эпидемиологические аспекты ЛМ в популяции женщин – жительниц г. Екатеринбурга отражают первый опыт анализа показателя заболеваемости без учета его стандартизации по возрастным категориям. В доступной литературе нам не удалось найти аналитическую информацию о ПЗ и ОЗ ЛМ по территориям, субъектам и стране в целом, что, вероятно, связано с организацией отраслевого учета ЛМ в рамках медицинских организаций лишь с 2016 г. Другим ограничением является отсутствие публикаций о численности заболевших и показателях заболеваемости ЛМ в ежегодных статистических материалах ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, размещенных на сайте института и доступных для публичного использования врачами-специалистами.

В наших исследованиях установлена выраженная тенденция роста ПЗ и ОЗ ЛМ в допандемийный период (2016–2019 гг.), что может объясняться в 2017 г. особенностями учета в 1-й год реализации новой редакции ФСН № 12, а также активной работой по проведению профилактических осмотров и диспансеризации взрослого населения с использованием бимануального влагалищного исследования и ультразвукового исследования органов малого таза с целью диагностики новообразований матки и придатков в соответствии с Порядком по акушерству и гинекологии, диспансеризации взрослого населения. Именно ограничения доступности медицинской помощи, в части гинекологического осмотра и ультразвукового исследования, рассматриваются международными экспертами как одна из причин недостаточной диагностики и погрешностей в учете ЛМ [13]. Глобальными исследованиями в предшествующие 30 лет (1999–2019 гг.) показано, что стандартизированный показатель заболеваемости ЛМ в 2019 г. в РФ составлял $586,64^{0}_{0000}$ [13]. Однако рассчитать стандартизированный показатель для ЛМ по ФСН № 12 не представляется возможным в связи с отсутствием информации о заболевших пациентках по возрастным категориям, что затрудняет обсуждение наших результатов и опубликованных ранее данных.

В период пандемии НКВИ наблюдалась выраженная динамика уменьшения СТП показателя ПЗ ЛМ

и сохранялась умеренная динамика увеличения СТП ОЗ. Одновременно отмечено уменьшение показателя охвата женщин целевыми осмотрами на предмет наличия онкопатологии с 63,10 % в 2016 г. до 33,04 % в 2020 г., т. е. в 1,91 раза. Полагаем, что данная тенденция обусловлена ограничениями в оказании плановой и профилактической медицинской помощи пациенткам акушерско-гинекологического профиля в период массового распространения высококонтагиозного заболевания.

Выводы

В допандемийный период (2016–2019 гг.) ПЗ и ОЗ ЛМ в популяции женщин – жительниц г. Екатеринбурга имели выраженную динамику роста, что является не только критерием состояния репродуктивного здоровья популяции женщин в возрасте 18 лет и старше в г. Екатеринбурге, но и показателем доступности и качества оказания медицинской помощи в условиях современного мегаполиса, в частности активной работы по проведению диспансеризации взрослого населения и профилактических целевых осмотров на предмет наличия онкопатологии.

Выраженная отрицательная динамика ПЗ ЛМ в 2020–2022 гг. отражает ограничительные мероприятия, концентрацию усилий системы здравоохранения по преодолению пандемии НКВИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Миома матки. Клинические рекомендации. М., 2022. 35 с. Доступно по: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology. Uterine fibroids. Clinical recommendations. Moscow, 2022. 35 p. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology. (In Russ.).
2. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Доступно по: <https://mkb-10.com/>. International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10). Available at: <https://mkb-10.com/>. (In Russ.).
3. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8483. DOI: 10.3390/ijms22168483
4. Langton C.R., Gerety M., Harmon Q.E. et al. Keloids, hypertrophic scars, and uterine fibroid development: A prospective ultrasound study of black and African American women. *F S Sci* 2023;4(2):172–80. DOI: 10.1016/j.xfss.2023.03.006
5. Roberts M.E., Aynardi J.T., Chu C.S. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):562–72. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010
6. Ricci G., Scrimin F., Sartore A et al. Characteristics of submucous myomas and the risk of anemia. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(11):1652. DOI: 10.3390/medicina58111652
7. Navarro A., Bariani M.V., Yang Q., Al-Hendy A. Understanding the impact of uterine fibroids on human endometrium function. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:633180. DOI: 10.3389/fcell.2021.633180
8. Pérez-Roncero G.R., López-Baena M.T., Ornat L. et al. Uterine fibroids and preterm birth risk: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46(9):1711–27. DOI: 10.1111/jog.14343
9. Yu O., Scholes D., Schulze-Rath R. et al. A US population-based study of uterine fibroid diagnosis incidence, trends, and prevalence: 2005 through 2014. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(6):591.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.09.039
10. Садыхова Э.Э., Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В. и др. Возможности применения рентгеноэндохирургического гемостаза в комплексной терапии миомы матки у пациенток с тяжелой анемией. *Уральский медицинский журнал* 2019;3(171):59–63. DOI: 10.25694/URMJ.2019.03.23
11. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. и др. Функциональные исходы миомэктомии. *Проблемы репродукции* 2020;26(3):31–8. DOI: 10.17116/repro20202603131
12. Marsh E.E., Al-Hendy A., Kappas D. et al. Prevalence, and treatment of uterine fibroids: A survey of U.S. women. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27(11):1359–67. DOI: 10.1089/jwh.2018.7076
13. Hartmann K.E., Fonnesebeck C., Surawicz T. et al. Management of uterine fibroids. *AHRQ comparative effectiveness review*.

- Rockville, 2017. Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-195-uterine-fibroids-final-revision.pdf>.
14. Cheng L.C., Li H.Y., Gong Q.Q. et al. Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1003605. DOI: 10.3389/fmed.2022.1003605
 15. Harris H.R., Petrick J.L., Rosenberg L. The epidemiology of uterine fibroids: Where do we go from here? *Fertil Steril* 2022;117(4):841, 842. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.037
 16. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of uterine fibroids: From menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(1):2–24. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000164
 17. Sung H., Siegel R.L., Torre L.A. et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin* 2019;69(2):88–112. DOI: 10.3322/caac.21499
 18. Takala H., Yang Q., El Razek A.M.A. et al. Alcohol consumption and risk of uterine fibroids. *Curr Mol Med* 2020;20(4):247–58. DOI: 10.2174/1566524019666191014170912
 19. Morhason-Bello I.O., Adebamowo C.A. Epidemiology of uterine fibroid in black African women: A systematic scoping review. *BMJ Open* 2022;12:e052053. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052053
 20. Carey C.M., Katon J., Bossick A. et al. Uterine weight as a modifier of black/white racial disparities in minimally invasive hysterectomy among veterans with fibroids in the Veterans Health Administration. *Health Equity* 2022;6(1):909–16. Available at: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/heq.2022.0130>.
 21. Ngorili G.S., Yadav B.B., Takalkar A.A. Epidemiological study of uterine fibroids: Our experience from urban Maharashtra. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2022;11:2101–5. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20221918
 22. Leyland N., Leonardi M., Murji A. et al. A call-to-action for clinicians to implement evidence-based best practices when caring for women with uterine fibroids. *Reprod Sci* 2022;29:1188–96. DOI: 10.1007/s43032-022-00877-3
 23. Леонов С.А., Сон И.М., Савина А.А. Руководство по анализу основных статистических показателей состояния здоровья населения и деятельности медицинских организаций. М., 2015. 53 с. Leonov S.A., Son I.M., Savina A.A. Guidelines for the analysis of the main statistical indicators of the health status of the population and the activities of medical organizations. Moscow, 2015. 53 p. (In Russ.).
 24. Федеральная служба государственной статистики. Приказ от 22 ноября 2010 г. № 409 «Об утверждении практического пособия по статистике здравоохранения». М., 2010. 102 с. Federal State Statistics Service. Order No. 409 dated November 22, 2010 “On the approval of the Practical Manual on Health Statistics”. Moscow, 2010. 102 p. (In Russ.).
 25. Кучеренко В.З., Авксентьева М.В., Алексеева В.М. и др. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с. Kucherenko V.Z., Avksentieva M.V., Alekseeva V.M. et al. Application of statistical analysis methods for the study of public health and healthcare: A textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 256 p. (In Russ.).
 26. Слободенюк А.В., Косова А.А., Ан Р.Н. Эпидемиологический анализ: учебное пособие. Екатеринбург, 2015. 36 с. Slobodenyuk A.V., Kosova A.A., An R.N. Epidemiological analysis: A textbook. Yekaterinburg, 2015. 36 p. (In Russ.).
 27. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 305 с. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow: MediaSfera, 2006. 305 p. (In Russ.).

Вклад авторов

О.Ю. Севостьянова: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи;
М.В. Коваль: обзор публикаций по теме статьи;
С.Р. Беломестнов, Н.Е. Севостьянова, О.Д. Стриганова: сбор и обработка материала;
Т.В. Чумарная: статистическая обработка данных, подготовка иллюстрационного материала (графики);
Т.А. Обоскалова: редактирование статьи.

Authors' contributions

O.Yu. Sevostyanova: concept and design of the study, writing and editing the article;
M.V. Koval: review of publications on the topic of the article;
S.R. Belomestnov, N.E. Sevostyanova, O.D. Striganova: collection and processing of material;
T.V. Chumarnaya: statistical data processing, preparation of illustrative material (graphics);
T.A. Oboskalova: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Севостьянова / O.Yu. Sevostyanova: <https://orcid.org/0000-0002-0828-0479>
Т.В. Чумарная / T.V. Chumarnaya: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2364>
Н.Е. Севостьянова / N.E. Sevostyanova: <https://orcid.org/0000-0003-0237-6645>
Т.А. Обоскалова / T.A. Oboskalova: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7869>
М.В. Коваль / M.V. Koval: <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>
С.Р. Беломестнов / S.R. Belomestnov: <https://orcid.org/0000-0002-4031-4907>
О.Д. Стриганова / O.D. Striganova: <https://orcid.org/0009-0002-5995-117X>

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: 25.01.2024. **Принята к публикации:** 16.02.2024. **Опубликована онлайн:** 23.07.2024.

Article submitted: 25.01.2024. **Accepted for publication:** 16.02.2024. **Published online:** 23.07.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-105-112>

Микросателлитная нестабильность – надежный маркер сосуществующего эндометриального рака при атипической гиперплазии эндометрия

А.Э. Протасова¹⁻⁴, Г.А. Раскин^{1, 5}, М.С. Собивчак⁶¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;⁴ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;⁵ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;⁶Медицинский центр «Euromed Clinic»; Россия, 191124 Санкт-Петербург, Суворовский проспект, 60**Контакты:** Анна Эдуардовна Протасова protasova1966@yandex.ru

Введение. Рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологической заболеваемости. Отмечен рост встречаемости данной нозологии у женщин репродуктивного возраста. Морфологическая предраковая форма эндометриальной аденокарциномы – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН), или атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) – сложна для диагностики: отмечена высокая частота ее гиподиагностики, которая приводит к ошибочной лечебной стратегии. Для повышения точности установления диагноза изучаются дополнительные иммуногистохимические маркеры, которые не входят в рутинную практику врача. Крайне перспективной для прогноза эндометриальной малигнизации является оценка работы генов системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (DNA mismatch repair system, MMR).

Цель исследования – оценить диагностическую значимость микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) у пациенток с АГЭ для исключения сосуществующего РЭ.

Материалы и методы. В исследование включены 72 гистологических образца: 36 случаев ЭИН и 36 случаев РЭ, 14 из которых в сочетании с ЭИН. Для оценки микросателлитного статуса проведено иммуногистохимическое окрашивание препаратов с определением 4 маркеров: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6.

Результаты. Из 36 случаев ЭИН только в 1 (3 %) образце выявлено выпадение генов *PMS2* и *MLH1*, остальные образцы ЭИН продемонстрировали микросателлитную стабильность. В 5 (36 %) из 14 случаев сочетанной патологии РЭ и ЭИН выявлена MSI/dMMR. В 8 (36 %) из 22 образцов РЭ выявлен дефицит MMR. При потере *PMS2* вероятность попадания в группу РЭ повышается в 9 раз (отношение шансов 9,1). При этом о наличии фокусов аденокарциномы в случае АГЭ при подтверждении MSI можно утверждать с вероятностью 93 %. Выявление MSI в гистологическом образце чаще сопряжено с наличием РЭ, при этом выпадение именно генов *PMS2* и/или *MLH1* повышает вероятность онкологического диагноза. Если в ходе дополнительного иммуногистохимического анализа будет наблюдаться выпадение этих генов, можно диагностировать РЭ даже при неоднозначной гистологической картине.

Выводы. Выявление MSI/dMMR при АГЭ с крайне высокой долей вероятности свидетельствует о наличии фокусов сосуществующей аденокарциномы эндометрия. Выявление MSI/dMMR при лечении РЭ целесообразно на этапе установления диагноза.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, рак эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия

Для цитирования: Протасова А.Э., Раскин Г.А., Собивчак М.С. Микросателлитная нестабильность – надежный маркер сосуществующего эндометриального рака при атипической гиперплазии эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):105–12.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-105-112>

Microsatellite instability as a reliable marker of coexisting endometrial cancer in atypical endometrial hyperplasia

A.E. Protasova¹⁻⁴, G.A. Raskin^{1, 5}, M.S. Sobivchak⁶

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

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

³V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴AVA-PETER LLC; Build. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;

⁵Medical and Diagnostic Center of the S. Berezin International Institute of Biological Systems; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁶Medical Center "Euromed Clinic"; 60 Suvorovskiy Prospekt, Saint Petersburg 191124, Russia

Contacts: Anna Eduardovna Protasova protasova1966@yandex.ru

Background. Endometrial cancer (EC) dominates in the structure of gynecological cancer morbidity. There has been an increase in this nosology in women of reproductive age. The morphological precancerous form of endometrioid adenocarcinoma is endometrial intraepithelial neoplasia (EIN), or atypical endometrial hyperplasia (AEH), that is difficult to diagnose: there is a high percentage of underdiagnosis resulting in a wrong treatment strategy. To improve the accuracy of diagnosis, additional immunohistochemical markers are being studied that are not part of the physician's routine practice. Extremely promising for the prognosis of endometrial malignancy is the assessment of the functioning of the genes of the DNA mismatched nucleotide repair system (DNA mismatch repair system, MMR).

Aim. To assess the diagnostic value of (microsatellite instability, MSI) in patients with AEH to rule out coexisting endometrial cancer.

Materials and methods. The study includes 72 histological samples: 36 cases of EIN and 36 cases of EC, 14 of which were combined with EIN. To assess the microsatellite status, immunohistochemical staining of specimens was done with the identification of 4 markers, i. e. MLH1, PMS2, MSH2, MSH6.

Results. It was found that out of 36 cases of EIN, only one sample showed loss of the *PMS2* and *MLH1* genes, which amounted to 3 %; the remaining EIN samples showed microsatellite stability. In 5 (36 %) out of 14 cases of combined EC and EIN pathology, MSI/dMMR was identified. Eight (36 %) out of 22 EC samples were found to have MMR deficiency. Loss of *PMS2* increases the likelihood of being classified as EC 9-fold (odds ratio 9.1). With that, the presence of foci of adenocarcinoma in the case of AEH if MSI is confirmed can be asserted with a probability of 93 %. The detection of MSI in a histological sample is more often associated with the presence of EC, while the loss of the *PMS2* and/or *MLH1* genes increases the likelihood of a cancer diagnosis. If during additional immunohistochemical analysis a loss of these genes is observed, then EC can be diagnosed, even with an ambiguous histological pattern.

Conclusion. Detection of MSI/dMMR in AEH indicates the presence of foci of coexisting endometrioid adenocarcinoma with an extremely high degree of probability. Detection of MSI/dMMR in the treatment of EC is advisable at the stage of diagnosis.

Keywords: microsatellite instability, endometrial cancer, atypical endometrial hyperplasia

For citation: Protasova A.E., Raskin G.A., Sobivchak M.S. Microsatellite instability as a reliable marker of coexisting endometrial cancer in atypical endometrial hyperplasia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):105–12. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-105-112>

Введение

Эндометриальная интраэпителиальная гиперплазия (ЭИН), или атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), является истинным предраком, предшественником аденокарциномы эндометрия. Риск прогрессирования атипической формы в рак эндометрия (РЭ) при однолетнем наблюдении составляет 8,2 % [1] и достигает 42 % при долгосрочном мониторинге [2].

Существенным для практической деятельности является тот факт, что примерно в 40 % случаев ЭИН в биопсийном материале при проведении срочной гистерэктомии обнаруживается РЭ [3]. Таким образом, в трети, а по некоторым источникам, в половине образцов АГЭ имеются сопутствующие фокусы аденокарциномы. Очень важно научиться избегать недооценки степени атипии при установлении диагноза ЭИН для принятия верных клинических решений, особенно при применении консервативного подхода, направленного на сохранение фертильности.

Одной из проблем надежной диагностики ЭИН являются сложности гистологической верификации. Расхождения в морфологическом заключении встречаются в 50 % случаев [4]. Субъективные критерии оценки, опыт патоморфолога, качество предоставляемого материала могут влиять на окончательный диагноз. В настоящее время эти проблемы пытаются преодолеть, применяя иммуногистохимические (ИГХ) маркеры, которые могут повысить достоверность диагностики. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 2020 г., желательным для установления диагноза ЭИН является определение белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (DNA mismatch repair system, MMR) [5].

Система репарации ДНК существует для распознавания и восстановления несовпадающих оснований во время репликации ДНК, особенно в микросателлитах. Микросателлиты — это повторяющиеся последовательности ДНК, которые широко распространены

в геноме и тесно связаны со многими ключевыми генами. Считается, что микросателлиты играют важную роль в формировании и реорганизации структур хромосом, влияющих на репликацию и экспрессию генов [6]. Из-за мутаций или эпигенетических изменений любого из генов системы репарации ДНК (*MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*, *EXO1*) нормальная функция MMR нарушается, что приводит к накоплению множества мутаций и появлению микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) [6, 7]. MSI играет значительную роль в канцерогенезе, в том числе опухолей эндометрия, и тесно связана с их возникновением, прогрессированием и прогнозом [6, 8].

Эндометриоидная аденокарцинома является одной из самых распространенных опухолей с MSI среди sporadических злокачественных новообразований и, по данным крупного метаанализа, встречается примерно в 25 % случаев [9]. Отмечено также, что MSI в целом и аномальное метилирование *MLH1* в частности являются ранними событиями в канцерогенезе РЭ и обнаруживаются на стадии предраковых поражений [10]. В настоящее время имеется дефицит данных о распространенности нарушений MMR при АГЭ, хотя из литературы известно, что АГЭ имеет мутационные повреждения, сходные с таковыми при РЭ [5].

Цель исследования — оценить диагностическую значимость MSI у пациенток с АГЭ для исключения сосуществующего РЭ.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании гистологического материала 72 пациенток с диагнозами ЭИН и эндометриоидной аденокарциномы. Проводился ретроспективный анализ морфологических данных, которые были пересмотрены в специализированном онкологическом учреждении с учетом новой бинарной классификации гиперпластических процессов и морфологических критериев Всемирной организации здравоохранения 2014 г. В анализ включены 36 случа-

ев ЭИН, 14 случаев ЭИН с фокусами аденокарциномы (что составило 28 % всех случаев АГЭ) и 22 случая РЭ. Исходя из гистологических данных, были сформированы 3 изучаемые группы: группа РЭ, сочетанная группа РЭ и АГЭ и группа предрака. Проводились сравнение и анализ 3 отдельных групп и комбинации групп предрака и РЭ с сочетанной группой для выявления наиболее достоверных результатов и создания эффективной диагностической модели.

Иммуногистохимическое исследование проведено по стандартному протоколу с определением основных белков MMR (*MSH6*, *MSH2*, *PMS2*, *MLH1*) с использованием запатентованных моноклональных антител (табл. 1).

Отсутствие окрашивания ядер клеток оценивалось как отсутствие экспрессии данного гена. При выпадении одного из генов MMR образец считался образцом с дефицитом микросателлитной стабильности (deficient mismatch repair, dMMR). Все случаи MSI подтверждены методом секвенирования нового поколения в молекулярно-генетической лаборатории г. Новосибирска.

Анализ собственных данных выполнялся при помощи статистической программы IBM SPSS Statistics 27 с применением логистического регрессионного анализа и статистического классификационного метода «Дерево решений». Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что из 36 случаев ЭИН только в 1 (3 %) образце выявлено выпадение генов *PMS2* и *MLH1*, остальные образцы ЭИН показали микросателлитную стабильность (рис. 1). В 5 (36 %) из 14 случаев сочетанной патологии РЭ и ЭИН выявлена MSI/dMMR: 1 (20 %) случай за счет выпадения *MSH6*, *MSH2*, и в 4 (80 %) случаях наблюдалось нарушение работы *PMS2* и *MLH1* (рис. 2). В 8 (36 %) из 22 образцов РЭ выявлен дефицит MMR: во всех случаях

Таблица 1. Спецификация антител, использованных для выявления микросателлитной нестабильности
Table 1. Specification of antibodies used to identify microsatellite instability

Антитела Antibodies	Клон Clone	Характер антител Nature of antibodies	Разведение Dilution	Производитель Manufacturer
MSH6	EP49	Мышиные моноклональные Mice monoclonal	1:100	DAKO
PMS2	EP51	Кроличьи моноклональные Rabbit monoclonal	1:25	DAKO
MSH2	FE11	Мышиные моноклональные Mice monoclonal	1:100	DAKO
MLH1	ES05	Мышиные моноклональные Mice monoclonal	—	Leica

наблюдалось отсутствие экспрессии белков PMS2 и MLH1.

При построении логистических регрессий и деревьев решений были выявлены значимые модели с высокой специфичностью и высокой процентной точностью классификаций. Наиболее значимыми генами оказались *PMS2* и *MLH1*, наиболее подходящими группами для анализа — группа предрака и комбинированная группа РЭ и сочетанной патологии РЭ и АГЭ. Дальнейшие результаты приведены для этих групп.

При дифференциальной диагностике предрака и РЭ выпадение гена *PMS2* и/или *MLH1* имеет чувствительность 33 % и специфичность 97 % с точностью

классификации 65 %. При потере *PMS2* и/или *MLH1* вероятность попадания в группу РЭ повышается в 9,1 раза (отношение шансов 9,1) (табл. 2).

При построении дерева решений были получены следующие результаты: при отсутствии экспрессии *PMS2* гистологическое заключение РЭ будет установлено в 92 % случаев даже при неоднозначной морфологической картине (рис. 3).

Обсуждение

Нами была подтверждена высокая частота встречаемости сосуществующего РЭ в образцах с ЭИН — 28 %. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость более

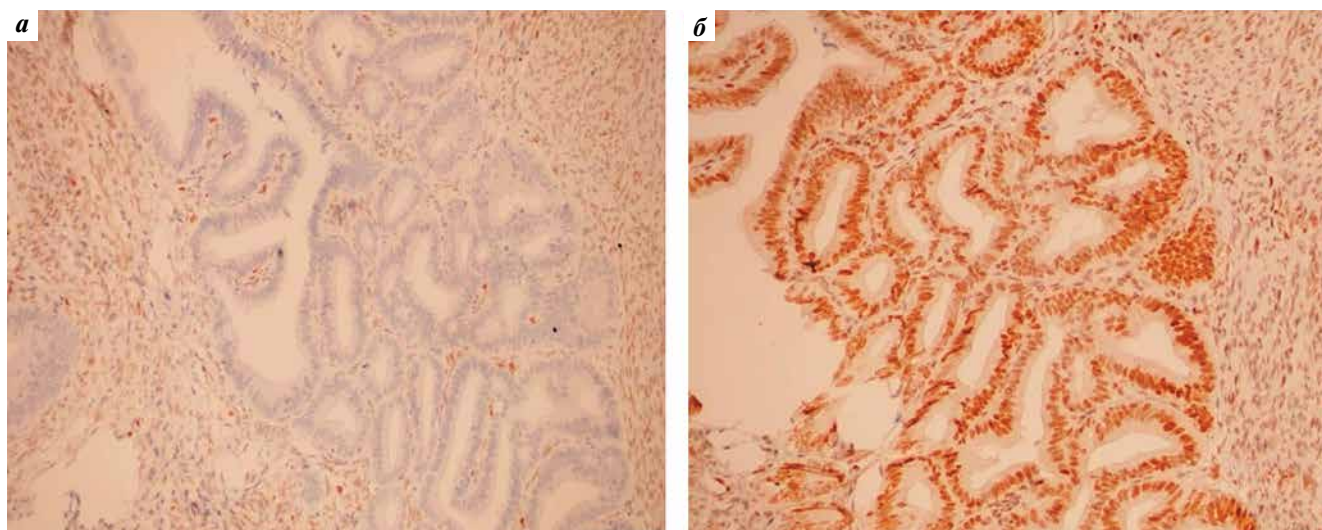


Рис. 1. Микросателлитный статус в препаратах эндометриальной интраэпителиальной неоплазии: а — *MLH1*-отрицательное окрашивание, $\times 200$. Доля случаев микросателлитной нестабильности — 3 %; б — *MSH6*-положительное окрашивание, $\times 200$. Доля случаев без дефицита микросателлитной стабильности — 97 %

Fig. 1. Microsatellite status in specimens of endometrial intraepithelial neoplasia: а — *MLH1* negative staining, $\times 200$. The proportion of cases of microsatellite instability is 3 %; б — *MSH6* positive staining, $\times 200$. The proportion of cases without microsatellite stability deficiency is 97 %

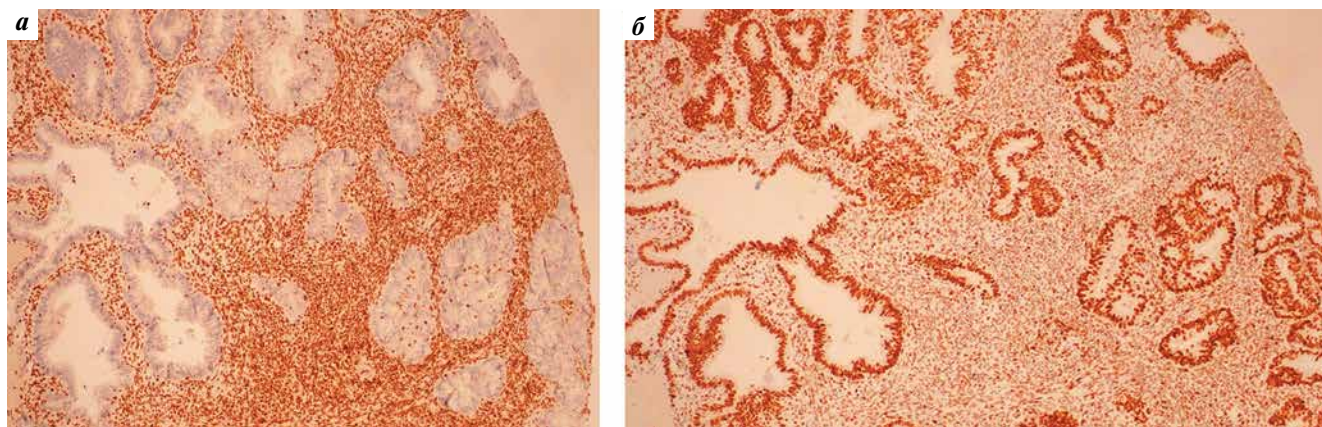


Рис. 2. Микросателлитный статус в препаратах аденокарциномы эндометрия с фокусами эндометриальной интраэпителиальной неоплазии: а — *MLH1*-отрицательное окрашивание, $\times 200$. Доля случаев микросателлитной нестабильности — 36 %; б — *MSH6*-положительное окрашивание, $\times 200$

Fig. 2. Microsatellite status in endometrioid adenocarcinoma specimens with foci of endometrial intraepithelial neoplasia: а — *MLH1* negative staining, $\times 200$. The proportion of cases of microsatellite instability is 36 %; б — *MSH6* positive staining, $\times 200$

Таблица 2. Диагностическая точность иммуногистохимических маркеров для дифференциации предрака и рака эндометрия
Table 2. Diagnostic accuracy of immunohistochemical markers for differentiating precancer and endometrial cancer

Иммуногистохимический маркер Immunohistochemical marker	Рак эндометрия и атипичная гиперплазия эндометрия Endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia	
MSH6	Нет различий No difference	
MSH2		
MLH1	Относительный риск Relative risk	2,269
	Отношение шансов Odds ratio	9,1
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33
	Специфичность, % Specificity, %	97
PMS2	Относительный риск Relative risk	2,269
	Отношение шансов Odds ratio	9,1
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33
	Специфичность, % Specificity, %	97
Микросателлитная нестабильность Microsatellite instability	Отношение шансов Odds ratio	2,342
	Чувствительность, % Sensitivity, %	36
	Специфичность, % Specificity, %	97

углубленного и внимательного обследования пациенток с первичным диагнозом ЭИН. Одним из способов улучшения качества диагностики ЭИН, на наш взгляд, может быть повышение информативности морфологического материала. Если атипичные клетки были получены при аспирационной биопсии эндометрия или раздельном диагностическом выскабливании полости матки и цервикального канала, необходимо выполнение ИГХ-исследования. При недостаточности материала для исследования целесообразно выполнение гистероскопии с повторным забором образцов эндометрия для гистологического и ИГХ-исследований. Если морфологическая оценка проводилась не в специализированном учреждении, материал обязательно должен быть пересмотрен патоморфологом-экспертом в специализированной онкопатоморфологической лаборатории с возможным применением уточняющих ИГХ-методик, которые рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения в 2020 г. К ним относится оценка PAX2, PTEN и MSI [5] (табл. 3).

Предложенные нами рекомендации коррелируют с обновленным клиническим консенсусом Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) по ведению пациенток с ЭИН от 2023 г. Один из постулатов данного консенсуса звучит так: гинекологи должны попытаться исключить сопутствующую карциному эндометрия у пациенток с рабочим диагнозом ЭИН (АГЭ). Гистероскопическое исследование с дальнейшим забором эндометрия является наиболее точным методом выявления сопутствующего рака [11]. В российских клинических рекомендациях также подчеркнута высокая (40–60 %) вероятность наличия сопутствующего РЭ при АГЭ и предложена гистерэктомия как наиболее целесообразная лечебная стратегия [12]. Такая тактика исключает сохранение репродуктивной функции.

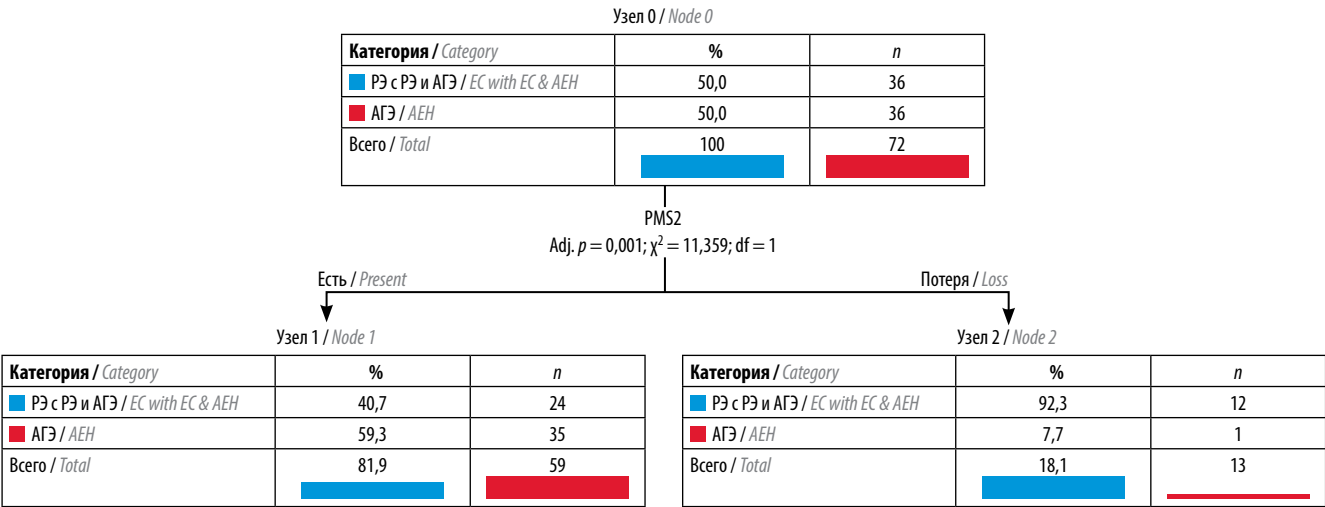


Рис. 3. Дерево решений для верификации рака эндометрия на основании экспрессии PMS2. РЭ — рак эндометрия; АГЭ — атипичная гиперплазия эндометрия

Fig. 3. Decision tree for endometrial cancer verification based on PMS2 expression. EC — endometrial cancer; AEH — atypical endometrial hyperplasia

Таблица 3. Показания для иммуногистохимического исследования при эндометриальной гиперплазии и аденокарциноме эндометрия согласно современным российским и международным рекомендациям

Table 3. Indications for immunohistochemical study for endometrial hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma according to current Russian and international recommendations

Рекомендации и гайдлайны Recommendations and guidelines	Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия Endometrial intraepithelial neoplasia	Эндометриоидная аденокарцинома Endometrioid adenocarcinoma
Всемирная организация здравоохранения, 2020 г. World Health Organization, 2020	Как желательные диагностические критерии: PTEN, PAX2, MSI As desirable diagnostic criteria: PTEN, PAX2, MSI	Рекомендованы для определения молекулярных подтипов Recommended to identify molecular subtypes
ESMO – ESTRO – ESGO Consensus 2016 г. «Endometrial Cancer» (обновления 2017 г.) ESMO – ESTRO – ESGO Consensus 2016 “Endometrial Cancer” (updates of 2017)	В сложных случаях дифференциальной диагностики доброкачественных изменений от эндометриальной интраэпителиальной неоплазии рекомендовано ИГХ-определение PTEN, PAX2, MLH1, ARID1a In complicated cases of differential diagnosis of benign changes from endometrial intraepithelial neoplasia, IHC determination of PTEN, PAX2, MLH1, ARID1a is recommended	—
ESGO/ESTRO/ESP Guidelines 2020	—	Для выявления пациенток с синдромом Линча показана ИГХ-оценка MSI во всех случаях эндометриоидной карциномы. Использование ИГХ-оценки (p53, MSH6 и PMS2) поощряется для установления молекулярного подтипа опухоли эндометрия To identify patients with Lynch syndrome, IHC assessment of MSI is indicated in all cases of endometrial carcinoma. The use of IHC assessment (p53, MSH6 and PMS2) is encouraged to establish the molecular subtype of endometrial tumor
Клинические рекомендации Минздрава России «Гиперплазия эндометрия» 2021 г. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia «Endometrial hyperplasia», 2021	Нет рекомендаций по ИГХ-исследованию эндометрия No recommendations for IHC examination of the endometrium	—
Клинические рекомендации Минздрава России «Рак тела матки» 2021 г. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia «Uterine cancer», 2021	—	При необходимости морфологической верификации диагноза может применяться ИГХ-исследование (без указания конкретных маркеров) If morphological verification of the diagnosis is necessary, the IHC examination can be used (without indicating specific markers)
Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2023 г. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), 2023	—	ИГХ-оценка MSI целесообразна при прогрессировании рака эндометрия для оценки эффективности иммунотерапии. Также приведена морфологическая классификация Всемирной организации здравоохранения 2020 г. с указанием молекулярных подтипов, но нет рекомендаций по ИГХ-исследованию IHC assessment of MSI is advisable in case of endometrial cancer progression to assess the effectiveness of immunotherapy. The World Health Organization 2020 morphological classification is also given indicating molecular subtypes, but there are no recommendations for IHC examination

Примечание. MSI – микросателлитная нестабильность; ИГХ – иммуногистохимический.

Note. MSI – microsatellite instability; IHC – immunohistochemical.

Данные о возможностях применения уточняющей диагностики (например, ИГХ-определения MSI) при АГЭ для исключения фокусов аденокарциномы не приводятся (см. табл. 3).

Выявленная нами частота встречаемости MSI при РЭ совпала с данными геномного атласа [13]. MSI/dMMR обнаруживается примерно в 30–40 % случаев РЭ, в большинстве случаев за счет выпадения *PMS2* и *MLH1*. По результатам проведенного нами исследования выявлено, что только 1 (3 %) образец истинного предрака эндометрия без фокусов аденокарциномы был с ИГХ-признаками MSI, в то время как dMMR был выявлен более чем у трети (36 %) пациенток с АГЭ в сочетании с фокусами РЭ.

При выявлении отрицательного ИГХ-окрашивания *PMS2* (т.е. при подтверждении MSI) в образце вероятность диагноза рака, а не предрака эндометрия составляет 97 %. Таким образом, можно говорить о высокой специфичности данного метода диагностики, хотя его чувствительность низкая и составляет всего 33 %. При сохранной экспрессии генов MMR нельзя с уверенностью диагностировать то или иное состояние.

Подтверждение MSI, в частности за счет выпадения *PMS2*, в препарате АГЭ увеличивает риск обнару-

жения аденокарциномы в 9 раз. Более того, дерево решений позволяет утверждать, что диагноз РЭ будет установлен в 92 % случаев при выявлении MSI, даже если гистологическая картина неоднозначна.

Полученные нами данные указывают на целесообразность внедрения в клинические рекомендации уточняющих диагностических критериев, включающих определение MSI у всех пациенток с рабочим диагнозом АГЭ.

Ввиду внедрения новых опций иммунотерапии РЭ на этапе адъювантной терапии в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) предполагается целесообразным внесение требования к определению статуса MSI сразу после первичного диагностического исследования.

Выводы

Необходимо более углубленное обследование всех пациенток с первичным диагнозом АГЭ. Выявление MSI/dMMR при АГЭ с крайне высокой долей вероятности будет свидетельствовать о наличии фокусов сосуществующей аденокарциномы эндометрия. В случае лечения РЭ диагностическое исследование MSI целесообразно выполнять при установлении первичного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G. et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(4):e0232231. DOI: 10.1371/journal.pone.0232231
- Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010;28(5):788–92. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315
- Trimble C.L., Kauderer J., Zaino R. et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106(4):812–9. DOI: 10.1002/cncr.21650
- Kurman R.J., McConnell T.G. Precursors of endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch* 2010;456(1):1–12. DOI: 10.1007/s00428-009-0824-9
- Lokuhetty D., White V.A., Watanabe R.L. Internal Agency for Research on Cancer (IARC). Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th edn. 2020.
- Yang G., Zai Z. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(12):2891–9. DOI: 10.1007/s00432-019-03053-4
- Haruma T., Nagasaka T., Nakamura K. et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, *POLE* mutation, and microsatellite instability. *PloS One* 2018;13(4):e0195655. DOI: 10.1371/journal.pone.0195655
- Zauber P., Denehy T.R., Taylor R.R. et al. Strong correlation between molecular changes in endometrial carcinomas and concomitant hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(5):863–8. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000421
- Jumaah A.S., Al-Haddad H.S., Salem M.M. et al. Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Pathol Transl Med* 2021;55(3):202–11. DOI: 10.4132/jptm.2021.02.19
- Abushahin N., Pang S., Li J. et al. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Intech Open* 2012. DOI: 10.5772/30988. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/27767>.
- Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia: ACOG Clinical Consensus No. 5. *Obstet Gynecol* 2023;142(3):735–44. DOI: 10.1097/AOG.00000000000005297
- Клинические рекомендации «Гиперплазия эндометрия». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 45 с. Clinical Guideline “Endometrial Hyperplasia”. Ministry of Health of Russia, 2021. 45 p. (In Russ.).
- Levine D.A., The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. DOI: 10.1038/nature12113

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Authors' contributions. All authors made equivalent contributions to the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Протасова / A.E. Protasova: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

М.С. Собивчак / M.S. Sobivchak: <https://orcid.org/0009-0007-7239-7122>

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

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».
Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-113-119>

Современное состояние проблемы оценки качества жизни у больных раком шейки матки после органосохраняющего лечения

О.С. Диль¹, А.Л. Чернышова¹, Л.Н. Балацкая², Ю.М. Трушук², А.А. Черняков²

¹ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5

Контакты: Ольга Сергеевна Диль lyabisheva.os@mail.ru

Показателем эффективности лечения больных раком, помимо онкологических результатов, является также сохранение качества их жизни. Оценка качества жизни – современный метод исследования, позволяющий выявлять даже незначительные изменения в любых сферах жизнедеятельности человека с целью всестороннего определения эффективности лечения. Качество жизни онкологических больных остается приоритетным и перспективным направлением современной медицины.

В статье представлена информация о современном состоянии проблемы качества жизни больных раком шейки матки после органосохраняющего лечения. Приведены результаты ряда зарубежных исследований, посвященных данной теме, а также проспективного исследования, проводимого в отделении гинекологии Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. В заключении показана необходимость дополнительного изучения репродуктивных результатов и определения факторов, которые необходимо подвергнуть дополнительной оценке, говоря о всесторонней оценке качества жизни.

Ключевые слова: рак шейки матки, качество жизни, трахелэктомия, опросник, онкологические результаты, репродуктивные результаты

Для цитирования: Диль О.С., Чернышова А.Л., Балацкая Л.Н. и др. Современное состояние проблемы оценки качества жизни у больных раком шейки матки после органосохраняющего лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):113–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-113-119>

Current state of the problem of assessing the quality of life in patients with cervical cancer after organ-preserving treatment

O.S. Dil¹, A.L. Chernyshova¹, L.N. Balatskaya², Yu.M. Truschuk², A.A. Chernyakov²

¹E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

²Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Olga Sergeevna Dil lyabisheva.os@mail.ru

An indicator of the effectiveness of treatment of cancer patients, in addition to oncological results, is also the preservation of their quality of life. Quality of life assessment is a modern research method that allows identifying even minor changes in any spheres of human activity in order to comprehensively determine the effectiveness of treatment. The quality of life of cancer patients is a priority and promising area of modern medicine.

The article presents information about the current state of the problem of quality of life of patients with cervical cancer after organ-preserving treatment. The results of a number of foreign studies published on this topic are presented. In addition, the results of a prospective study conducted in the Department of Gynecology of the Tomsk Oncology Research Institute are presented. In conclusion, the need for additional study of reproductive results and determining which factors need to be further evaluated, speaking of a comprehensive assessment, is shown.

Keywords: cervical cancer, quality of life, trachelectomy, questionnaire, oncological results, reproductive results

For citation: Dil O.S., Chernyshova A.L., Balatskaya L.N. et al. Current state of the problem of assessing the quality of life in patients with cervical cancer after organ-preserving treatment. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):113–9.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-113-119>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место в структуре онкологической патологии у женщин. За 2022 г. выявлено 15 607 новых случаев РШМ, при этом отмечается рост распространенности данной патологии среди населения: в 2022 г. она составила 127,6 случая на 100 тыс. населения, тогда как в 2015 г. — 119,4 случая. Частота выявления РШМ на I–II стадиях составляет 64,6 % на 2022 г., средний возраст пациенток с РШМ — 18–35 лет — это возрастная группа, которая является, по сути, репродуктивным потенциалом страны.

В настоящее время средний возраст материнского дебюта — 28,8 года, в то время как в 2020 г. этот показатель составлял 25,9 года. Во всех развитых странах мира отчетливо прослеживается тенденция откладывать деторождение до позднего репродуктивного возраста, таким образом, возраст, в котором женщины становятся матерями, стабильно растет. Ожидается, что к 2030 г. в России средний возраст первых родов сдвинется на более старшую возрастную когорту и составит 30 лет [1].

Показателем эффективности лечения больных раком, помимо онкологических результатов, является также сохранение качества их жизни.

Качество жизни онкологических больных как современный метод исследования

Качество жизни, связанное со здоровьем, — это изменяющаяся во времени субъективная оценка человеком своего здоровья и факторов, влияющих на него в определенный момент, отражающая совокупность физического, психологического, социального и функционального благополучия в период развития заболевания и его лечения [2].

Еще в 1996 г. на совместной конференции Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) именно качество жизни было объявлено 2-м по значимости показателем эффективности лечения онкологических больных после общей выживаемости, обойдя по важности показатель объективного ответа.

Оценка качества жизни является современным методом исследования, позволяющим обнаруживать даже незначительные изменения в любых сферах жизнедеятельности человека с целью всестороннего определения эффективности лечения. Качество жизни онкологических больных остается приоритетным и перспективным направлением современной медицины.

Для оценки качества жизни используются современные инструменты, разработанные с применением

психометрии — науки, занимающейся субъективной оценкой поведения и чувств людей и переводением полученных данных в показатели, доступные количественному анализу. Каждый инструмент имеет свойства надежности (т. е. исключает случайные ошибки), объективности (т. е. возможности измерения того, что планируется измерить) и чувствительности (способности фиксировать даже минимальные изменения параметров во времени). Инструментами для изучения качества жизни являются анкеты-вопросники.

Среди опросников для оценки качества жизни онкологических больных Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) рекомендованы:

- система оценки реабилитации при онкологических заболеваниях (Cancer Rehabilitation Evaluation System, CARES-Short Form);
- опросник оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30);
- опросник оценки функций в онкологии (Functional Assessment of Cancer Therapy — General, FACT-G);
- Мак-Гилловский опросник качества жизни (McGill Quality of Life Questionnaire) — опросник, оценивающий болевые ощущения по 3 шкалам: сенсорной (перечень ощущений боли), аффективной (воздействие боли на психику) и эвалюативной (оценка интенсивности боли);
- индекс качества жизни — онкологическая версия (Quality of Life Index — Cancer Version, QLI);
- шкала качества жизни для онкологических больных (Quality of Life Scale for Cancer, QoL-CA);
- система аналоговых шкал самооценки (Linear Analogue Self-Assessment 6, LASA-6);
- общий опросник здоровья (SF-36), который содержит 36 пунктов и вмещает 8 субшкал здоровья. Недостатком этого опросника является сложная система подсчета баллов, упрощающаяся путем использования онлайн-калькуляторов. В связи с этим была разработана Short Form 12 (SF-12) — более короткая и удобная для пользователя альтернатива SF-36, лучше подходящая для крупномасштабных исследований. SF-12 измеряет физическое и психологическое здоровье с помощью 2 сводных баллов.

Чаще всего в различных многоцентровых клинических исследованиях для оценки качества жизни используют опросники FACT-G и EORTC QLQ-C30.

Опросник FACT-G разработан D. Cella и соавт. в Центре исследования результатов лечения (США)

[3]. Опросник содержит 27 вопросов и оценивает 4 основные сферы жизнедеятельности пациентов:

- сферу физического благополучия (Physical well-being, PWB);
- социального или семейного благополучия (Social/Family well-being, SWB);
- эмоционального благополучия (Emotional well-being, EWB);
- функционального благополучия (Functional well-being, FWB), т.е. адаптацию к повседневной жизни.

На каждый вопрос предусмотрено 5 вариантов ответа, каждый ответ соответствует определенному числу. В итоге по суммам набранных баллов опросник дает представление о выраженности у пациента тех или иных медицинских, социальных, психологических или духовных проблем. Чем больше количество набранных баллов, тем лучше представление о состоянии и качестве жизни пациента; соответственно, низкий уровень набранных баллов говорит о негативном влиянии болезни на ту или иную сферу жизнедеятельности человека.

Опросник EORTC QLQ-C30 широко применяется в Европе и Америке для изучения качества жизни у онкологических больных [4, 5]. Используемая в настоящее время 3-я версия опросника была разработана в 1995 г. Группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC Quality of Life Study Group) [6]. Русская версия опросника официально утверждена Группой изучения качества жизни ЕОКТС и разрешена для применения в научных исследованиях.

EORTC QLQ-C30 является общим опросником для онкологических больных и содержит 30 вопросов. Имеет 5 функциональных шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, когнитивное функционирование, эмоциональное функционирование и социальное функционирование; 3 шкалы симптомов: слабость, тошнота/рвота и боль; шкалы общего качества жизни и 6 одиночных пунктов: нарушения сна, анорексия, констипация, диарея, одышка, финансовые затруднения. Против каждого вопроса или симптома предлагается 4 варианта ответа, переведенные в числовые значения. Общее количество баллов является критерием оценки качества жизни, и чем выше балл, тем ниже уровень жизни онкобольного.

Основным для оценки симптомов служит опросник M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI), разработанный Ch. Cleeland и соавт. в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона (США). Он включает 19 пунктов, в которых оцениваются такие симптомы, как боль, усталость, тошнота/рвота, анорексия, нарушения сна и дистресс, и влияние данных симптомов на общее самочувствие пациента, его общую активность, настроение, способность ходить и выполнять нормальные трудовые функции, отношения с другими

людьми и удовольствие от жизни. Опросник MDASI переведен на русский язык в соответствии с международными требованиями и может быть использован в исследованиях и на практике [7].

Для оценки сексуальной функции женщин во время и после лечения используется индекс женского сексуального функционирования (The Female Sexual Function Index, FSFI), включающий 19 пунктов и позволяющий оценить особенности желания, возбуждения, лубрикации (увлажнения), оргазма, достижения сексуального удовлетворения, наличие диспареунии с оценкой от 0 до 5 баллов.

Радикальная трахелэктомия и исследование качества жизни больных после нее

Онкологический процесс и хирургическое лечение уже способствуют снижению качества жизни, связанного со здоровьем, а потеря репродуктивной функции после органосохраняющего хирургического лечения РШМ для женщин молодого возраста оказывается источником значительного психологического стресса [8]. В 2006 г. ASCO подчеркнуло важность рассмотрения будущих вариантов фертильности и потенциальных вариантов сохранения фертильности у пациентов до начала лечения рака.

Единственной безопасной альтернативой радикальной гистерэктомии (РГ), признанной Национальной комплексной онкологической сетью (NCCN) в качестве стандарта лечения, сохраняющего фертильность для пациенток с РШМ, является радикальная трахелэктомия (РТ).

Абдоминальная РТ была изобретена и впервые описана в 1950-х годах румынским гинекологом Eugen Aburel как вариант хирургического лечения ранних стадий РШМ [9]. Данная техника вплоть до 1990-х годов была забыта, однако в 1990-х годах командами J.R. Smith и соавт. [10] и L. Ungár и соавт. [11] она была возвращена в практику для сохранения фертильности. D.B.J. Dargent и соавт. в 1994 г. описали метод вагинальной РТ с лапароскопической тазовой лимфаденэктомией [12]. Накопленные за 30 лет данные показывают, что для женщин с начальными стадиями РШМ, желающих сохранить фертильность, эта процедура стала стандартом терапии [13].

Данный вид лечения начальных стадий РШМ предлагает женщинам надежду на будущее деторождение. Исследование качества жизни таких больных имеет большую ценность.

Именно качество жизни является основным критерием оценки эффективности лечения в случае, когда достоверной разницы в выживаемости между группами больных после радикального лечения не получено. Именно поэтому данные о качестве жизни помогут сделать выбор оптимальной тактики лечения. Анализ литературы показал, что существует небольшое количество

источников, описывающих исследование качества жизни после органосохраняющего лечения в объеме РТ.

В исследовании L. P. Froding и соавт. (2015) описаны результаты оценки качества жизни больных РШМ IA2–IB1 стадии с опухолью <2 см после РТ в сравнении с группой пациенток после РГ и контрольной группой пациенток до операции. Согласно результатам опросника EORTC QOL, модуля по РШМ (QLQ-CX24), выявлено, что доминирующим урогинекологическим симптомом было неполное опорожнение мочевого пузыря, наблюдавшееся у 50 % пациенток после РТ и 41 % пациенток после РГ. Также из осложнений, влияющих на качество жизни, была выявлена лимфедема, отмечавшаяся у 39 % пациенток после РТ и 41 % пациенток после РГ через 12 мес после операции. Хирургический подход (лапароскопия или лапаротомия) не влиял на частоту вышеуказанных осложнений. Анкетирование по EORTC QLQ-C30 показало, что ролевое и эмоциональное функционирование пациенток, подвергшихся РТ, оставалось существенно ниже, чем у пациенток группы контроля, вплоть до 6 мес после операции, но через 12 мес показатели улучшились. Когнитивная, социальная функция и показатель общего состояния здоровья оставались ниже в группе РТ на протяжении всего периода наблюдения в сравнении с контрольной группой. Стоит отметить, что и пациентки контрольной группы имели очень низкие результаты по всем параметрам качества жизни (психологическое благополучие, когнитивное, ролевое и социальное), за исключением физического функционирования на исходном уровне; вероятно, такие результаты связаны с тем фактом, что оценка проводилась после верификации диагноза и до начала лечения. Через 1 год после операции не было значимых различий ни по одной шкале EORTC QLQ-C30 между группами РТ и РГ. Возможно, дальнейшая оценка качества жизни этих пациенток достоверно показала бы различие между группами, так как возможность иметь детей у пациенток группы РТ определенно отразится на субъективной оценке женщиной своего состояния благополучия. Вероятно, необходим более длительный период наблюдения, чтобы получить действительно значимые отличия между группами [14].

Исследование качества жизни и сексуального дистресса 29 женщин с РШМ после оперативного лечения в объеме РГ ($n = 17$) и РТ ($n = 12$) проведено L. A. Brotto и соавт. в 2013 г. В обеих группах сексуальный дистресс измерялся по шкале Female Sexual Distress Scale (Derogatis, Rosen, Leiblum, Burnett, & Heiman, 2002). Дистресс был более выражен сразу после операции, однако уже через полгода в группе РТ он уменьшился, но продолжал увеличиваться в группе РГ. Такая динамика позволяет предположить, что сохранение фертильности ослабляет сексуальные расстройства,

возможно, за счет того, что сексуальная активность скорее связана с положительными, а не с отрицательными эмоциями, особенно если пара планирует беременность. У женщины, не сохранившей фертильность, сексуальная активность, напротив, напоминает о ее бесплодии. Основной эффект на качество жизни, согласно результатам, не был значимым ни для одной из подшкал опросника SF-36 (Hays, Sherbourne, & Mazel, 1993) от исходного уровня и до 1 мес после операции и не зависел от вида хирургического вмешательства. У пациенток в обеих группах выявлено снижение физического функционирования, ролевые ограничения, боль и уровень усталости увеличились, но через полгода наблюдалось улучшение физического функционирования во всех группах. В то же время уровень эмоционального благополучия через 1 и 6 мес после операции был выше в сравнении с исходным [15].

R. Rosen и соавт. (2000) было изучено качество жизни 32 пациенток с РШМ стадии IA1–IB1 перед РТ, через 1,5 мес после операции, 6 мес, 1 год и в дальнейшем ежегодно в течение 4 лет после операции. Исследование продемонстрировало, что качество жизни, сексуальные и функциональные показатели ухудшаются сразу после операции, но возвращаются к исходным показателям через 6 мес после операции. Эмоциональное благополучие снижалось в течение 4 лет после процедуры РТ. Исследование выявило исходное низкое и последующее снижение сексуальной функции по опроснику FSFI [16], что позволяет предположить общую сексуальную дисфункцию. Большинство показателей вернулись к исходному уровню и сохранялись на этом уровне в течение всего периода наблюдения. Согласно оценке по опроснику MDASI [17], общий балл симптомов дистресса показал значительное его снижение в течение 6 нед послеоперационного периода и возвращение к исходному уровню через 6 мес. Однако общий показатель тяжести симптомов MDASI достоверно не отличался от исходного уровня на протяжении всего периода наблюдения. По шкале удовлетворенности решением (SWD) [18] за весь период наблюдения не было достоверных различий в баллах в сравнении с исходными данными, что говорит о долгосрочной удовлетворенности результатами лечения. Показатели общего состояния здоровья, психического здоровья и жизнеспособности по шкале SF-12 [19] не выявили существенных различий на протяжении всего периода наблюдения. С помощью анкеты FACT-Cx [20], специфичной для РШМ, было выявлено стойкое снижение эмоционального благополучия, которое сохранялось до 4 лет после операции. Среди осложнений описывают 14 % случаев стенозов шейки матки, 28 % случаев эрозий цервикального канала и 6 % случаев плохого заживления маточно-вагинального анастомоза. Выявленные осложнения представляют собой важные области, которые следует учитывать

в отношении оценки качества жизни у этих пациенток, так как они напрямую влияют на качество жизни в послеоперационном периоде, физическую адаптацию и сексуальное функционирование [21].

В исследовании, продолжавшемся на протяжении 2 лет, описывали показатели 33 пациенток после абдоминальной или вагинальной РТ и 19 пациенток после РГ. Опрос проводился до операции и после по шкале FACT-Cx, специфичной для РШМ, шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D) [22], шкалам влияния событий (IES) [23] и сексуального функционирования (FSFI). Достоверные различия были получены по данным опросника FACT-Cx: у пациенток в группе РТ наблюдалось улучшение показателей сексуальной функции в сравнении с пациентками группы РГ. Эти групповые различия, вероятно, обусловлены сохраненной способностью иметь детей и положительными эмоциями, связанными с половым актом. Однако при дальнейшем наблюдении в течение 2 лет показатели продемонстрировали адаптивные процессы. В общем показатели настроения, дистресса и качества жизни существенно не отличались в зависимости от типа хирургического вмешательства. Низкий показатель сексуальной функции был получен после оперативного лечения по шкале FSFI независимо от предложенного типа хирургического вмешательства, балл оказался ниже 26,55 – клинического порога, что говорит о сексуальной дисфункции. До операции средние баллы по FSFI были сопоставимы с показателями других когорт пациентов, переживших рак [24, 25]. С течением времени баллы неожиданно оставались ниже клинического порога. Уровень депрессии по CES-D после операции оставался в субклиническом диапазоне (<16), но до операции показатели указывали на состояние депрессии у пациенток обеих групп (группа РТ – 17,48; группа РГ – 20,3). По оценке дистресса с помощью шкалы влияния событий можно судить о перманентном клиническом дистрессе (IES ≥ 9 баллов) по поводу самого диагноза и лечения. Со временем его интенсивность снижалась у всех, попадая в критерии легкого дистресса (9–25 баллов, среднее значение – 18,13) к 12 мес, и до 2 лет значимых различий между группами не было [26].

В 2020 г. N. U. Dogan и соавт. поделились результатами своего исследования по сравнительной оценке качества жизни, симптомов нарушения функций мочеиспускания и кишечника, а также сексуальной дисфункции у пациенток, которым были выполнены лапароскопическая вагинальная РТ и РГ на ранней стадии РШМ. У 76 % пациенток была диагностирована стадия 1B1. Пациентки заполняли утвержденную анкету (Немецкий опросник по тазовым симптомам) по мочевому пузырю, кишечнику, пролапсу и сексуальной функции за 48 ч до операции и через 6 мес

после операции. Было выявлено, что в группе РТ статистически значимой разницы в исследуемых показателях как до операции, так и после получено не было. Однако у больных, подвергшихся РГ, наблюдались худшие общие показатели функции тазовых органов при послеоперационной оценке. Дисфункция мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде чаще встречалась в группе РГ, чем в группе РТ [27].

В статье С. Malmsten и соавт. (2016) представлены результаты оценки качества жизни путем анкетирования по анкетам QLQ-C30 и QLQ-CX24 у 28 пациенток после РТ с тазовой лимфодиссекцией в течение 7 лет после операции. В общем говорится о высоких показателях качества жизни. Медиана общей оценки качества жизни по шкалам физического, ролевого, эмоционального, когнитивного и социального функционирования составила 91,7 балла, а средний балл был 85,6. Самооценка пациенткой симптомов боли, кишечной, урогинекологической заболеваемости оказалась низкой, но были выявлены проблемы, связанные с послеоперационными осложнениями: у 38,9 % пациенток развилась лимфедема, 22,2 % пациенток сообщили о сексуальном беспокойстве (беспокойстве, что секс может причинить вред), 16,7 % высказались о периферической нейропатии, 27,8 % отметили, что на их состояние повлиял сам диагноз или лечение. Также в статье были приведены репродуктивные результаты, сообщающие о 24 беременностях и 17 рожденных детях [28].

В ходе проспективного исследования А.Л. Чернышовой и соавт. (2019) проводилась оценка качества жизни 99 пациенток после РТ трансабдоминальным и лапароскопическим доступами. Анкетирование проводилось через 6 и 18 мес после хирургического вмешательства по опросникам QLQ-C30 (EORTC), QLQ-CX24 (EORTC) (блок, специфичный для РШМ). По сравнительной оценке общего состояния статистически значимой разницы выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к улучшению показателей физического и эмоционального состояния, а также когнитивной функции и социальной адаптации у пациенток с лапароскопическим доступом, тогда как у пациенток с трансабдоминальным доступом они были несколько хуже. Результаты оценки сексуальной сферы выявили, что имеются небольшие расстройства сексуальной сферы, но они не зависели от вида оперативного доступа. В исследовании представлены данные о 21 беременности и 15 родах, срок наступления беременности был, соответственно, больше после РТ, выполненной лапаротомным доступом, но достоверной разницы в количестве беременностей и их исходах между группами не было [29, 30].

Подводя итоги, можно с уверенностью сказать о том, что интерес к оценке качества жизни больных после РТ существует, и число исследований на эту тему растет, однако данные имеющихся анализов

неоднозначны по причине использования разных групп сравнения, периода наблюдения и выбранных в том или ином исследовании опросников. Поскольку органосохраняющая операция в настоящее время является относительно новым подходом к лечению инвазивного РШМ в сравнении с классическими методами, несущими потерю фертильной функции, оценка качества жизни таких пациенток является приоритетным и перспективным направлением.

Учитывая, что в Научно-исследовательском институте онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук данный вид оперативного вмешательства проводится с использованием запатентованных технологий, которые позволяют снизить частоту ряда осложнений и тем самым значимо улучшить результаты лечения и, как следствие, качество жизни, оценка данной группы больных представляет большую цен-

ность [31–34]. В настоящее время, согласно имеющимся данным литературы, не отработаны единые методические подходы и не подобраны оптимальные методы оценки качества жизни пациенток после РТ (оптимальные опросники по качеству жизни, группы сравнения, интервалы и длительность наблюдения, факторы, влияющие на качество жизни). Поэтому очевидно, что вопрос оценки качества жизни таких пациенток требует дальнейших исследований.

Заключение

Необходимо дополнительно изучить репродуктивные результаты и определить, какие же факторы следует подвергать дополнительной оценке, говоря о всесторонней оценке качества жизни. Кроме того, можно рассмотреть возможность персонализированного подхода к лечению, наблюдению и реабилитации после него.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Li C. Quality of life in long-term survivors of cervical cancer. *Maturitas* 1999;32(2):95–102.
3. Bonomi A.E., Cella D.F., Hahn E.A. et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Quality of Life Measurement System. *Qual Life Res* 1996 5:1–12.
4. Giesler R.B., Williams S.D. Opportunities and challenges: Assessing quality of life in clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(20):1498, 1499.
5. Kaasa S., Knobel H., Loge J.H., Hjermstad M.J. Hodgkin’s disease: Quality of life in future trials. *Ann Oncol* 1998;9(5 Suppl):137–45.
6. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:365–76.
7. Cleeland C.S., Mendoza T.R., Wang X.S. et al. Assessing symptom distress in cancer patients: The M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634–46.
8. Carter J., Rowland K., Chi D. et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):90–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.12.019
9. Aburel E. Colpohisterectomia largită subfundică. In: *Chirurgia Ginecologică*. București: Ed Medicală, 1981. Pp. 714–722.
10. Smith J.R., Boyle D., Corless D.J. et al. Abdominal radical trachelectomy: A new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *BJOG* 1997;104:1196–200.
11. Ungár L., Pálfalvi L., Hogg R. et al. Abdominal radical trachelectomy: A fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 2005;112:366–9.
12. Dargent D.B.J., Brun J.-L., Roy M. La trachelectomie elargie (TE) une alternative a l’hysterectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants developes sur la face externe du col uterin. *J Obstet Gynaecol* 1994;2:285–92.
13. Koh W.J., Greer B.E., Abu-Rustum N.R. et al. Cervical Cancer, v.2.2015. *JNCCN* 2015;13:395–404.
14. Froding L.P., Ottosen C., Mosgaard B.J., Jensen P.T. Quality of life, urogynecological morbidity, and lymphedema after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(4):699–706. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000395
15. Brotto L.A., Smith K.B., Breckon E., Plante M. Pilot study of radical hysterectomy versus radical trachelectomy on sexual distress. *J Sex Marital Ther* 2013;39(6):510–25. DOI: 10.1080/0092623X.2012.667054
16. Rosen R., Brown C., Heiman J. et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191–208.
17. Cleeland C.S., Mendoza T.R., Wang X.S. et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the MD Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634–46.
18. Holmes-Rovner M., Kroll J., Schmitt N. et al. Patient satisfaction with health care decisions: The satisfaction with decision scale. *Med Decis Making* 1996;16:58–64.
19. Ware J.Jr., Kosinski M., Keller S.D. A 12-item short-form health survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220–33.
20. Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11:570–9.
21. Fleming N.D., Ramirez P.T., Soliman P.T. et al. Quality of life after radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: A 5-year prospective evaluation. *Gynecol Oncol* 2016;143(3):596–603. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.10.012
22. Devins G., Orme C., Costello C. Measuring depressive symptoms in illness populations: Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D). *Psychol Health* 1998;2:139–56.
23. Horowitz M., Wilner N., Alvarez W. Impact of Events Scale (IES): A measure of subjective distress. *Psychosom Med* 1979;41:209–18.

24. Schover L.R., Jenkins R., Sui D. et al. Randomized trial of peer counseling on reproductive health in African American breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2006;24:1620–6.
25. Carter J., Raviv L., Applegarth L. et al. A cross-sectional study of the psychosexual impact of cancer-related infertility in women: Third-party reproductive assistance. *J Cancer Survivorship* 2010;4(3):236–46.
26. Carter J., Sonoda Y., Baser R.E. et al. A 2-year prospective study assessing the emotional, sexual, and quality of life concerns of women undergoing radical trachelectomy *versus* radical hysterectomy for treatment of early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:358–65.
27. Dogan N.U., Kohler C., Pfiffer T. et al. Prospective assessment of urinary and bowel symptoms, and sexual function between laparoscopic assisted vaginal radical trachelectomy and radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(3):484–9. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001757
28. Malmsten C., Hellberg P., Bergmark K., Dahm-Kähler P. Long-term fertility, oncological, and quality-of-life outcomes after trachelectomy in early stage cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(4):1033–41. DOI: 10.1007/s00404-018-4972-5
29. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трушук Ю.М. и др. Оценка репродуктивных результатов и качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):77–85. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85 Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Truschuk Yu.M. et al. Assessment of reproductive results and quality of life in patients after radical trachelectomy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2022;18(2):77–85. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85
30. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э., Марченко Е.С. Радикальная трахелэктомия: 10-летний опыт Томского НИИ онкологии. Вопросы онкологии 2019;65(5):715–20. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Gunter V.E., Marchenko E.S. Radical trachelectomy: 10 years of experience at Tomsk Research Institute of Oncology. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2019;65(5):715–20. (In Russ.).
31. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2018;17(1):82–91. DOI: 10.21294/1814-48612018-17-1-82-91 Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Identification of sentinel lymph nodes during organ-preserving treatment of invasive cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2018;17(1):82–91. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-48612018-17-1-82-91
32. 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
33. 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.).
34. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2014;(4):25–30. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of the scope of surgical treatment in organ-preserving treatment of invasive cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2014;(4):25–30. (In Russ.).

Вклад авторов

О.С. Диль: работа с литературой, анализ полученных результатов, формулировка концепции статьи, написание статьи;
 А.Л. Чернышова: предложение тематики обзора литературы, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Л.Н. Балацкая: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Ю.М. Трушук, А.А. Черняков: работа с литературой.

Authors' contributions

O.S. Dil: work with literature, analysis of the results obtained, formulation of the concept of the article, writing the article;
 A.L. Chernyshova: proposal of topics for the literature review, critical revision of the article adding valuable intellectual content;
 L.N. Balatskaya: critical revision of the article adding valuable intellectual content;
 Yu.M. Truschuk, A.A. Chernyakov: work with literature.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>
 О.С. Диль / O.S. Dil: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>
 А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>
 Ю.М. Трушук / Yu.M. Truschuk: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>
 Л.Н. Балацкая / L.N. Balatskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2606-661X>

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:** 21.01.2024. **Опубликована онлайн:** 23.07.2024.
Article submitted: 02.12.2023. **Accepted for publication:** 21.01.2024. **Published online:** 23.07.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-120-124>



Герминогенные опухоли яичников в детском и подростковом возрасте (обзор литературы)

Е.В. Сибирская^{1–3}, Ю.Э. Шайхразиева³

¹Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Елена Викторовна Сибирская elsibirskaya@yandex.ru;
Юлия Энгелевна Шайхразиева julia.shayhrazieva@gmail.com

Герминогенные опухоли яичников составляют 30 % герминогенных опухолей других локализаций и 70 % всех неопластических новообразований яичников. Цель настоящего обзора — изучить и систематизировать на основе актуальных зарубежных и отечественных исследований данные о клинических проявлениях, диагностике и лечении герминогенных опухолей яичников в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, яичники, репродуктивная система, детский и подростковый возраст, диагностические принципы, принципы лечения

Для цитирования: Сибирская Е.В., Шайхразиева Ю.Э. Герминогенные опухоли яичников в детском и подростковом возрасте (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):120–4.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-120-124>

Ovarian germ cell tumors in children and adolescents (literature review)

E. V. Sibirskaya^{1–3}, Yu. E. Shaykhratieva³

¹Russian Children Clinical Hospital — branch of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Elena Viktorovna Sibirskaya elsibirskaya@yandex.ru;
Yulia Engelevna Shaykhratieva julia.shayhrazieva@gmail.com

Ovarian germ cell tumors account for 30 % of germ cell tumors of other localizations and 70 % of all ovarian neoplasms. The aim of this review is to study and systematize clinical manifestations, diagnosis and treatment of ovarian germ cell tumors in childhood and adolescence on the basis of current foreign and domestic studies.

Keywords: germ cell tumors, ovaries, reproductive system, childhood and adolescence, diagnostic principles, treatment principles

For citation: Sibirskaya E.V., Shaykhratieva Yu.E. Ovarian germ cell tumors in children and adolescents (literature review). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(2):120–4. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-120-124>

Герминогенные опухоли (ГО) яичников являются наиболее распространенными опухолями гонад у детей и подростков, составляя 30 % ГО других локализаций и 70 % всех неопластических новообразований яичников [1]. К наиболее часто встречающимся ГО отно-

сятся тератома, дисгерминома, опухоль желточного мешка.

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, eLibrary и UpToDate по ключевым словам: «герминогенные опухоли», «дети», «яичники», «тератома».

Найдены международные систематические обзоры и метаанализы, обзоры литературы, опубликованные в период с 2014 по 2024 г. Всего обнаружено 40 работ.

Детские ГО — это новообразования, развивающиеся из первичных половых клеток человеческого эмбриона, которые в норме формируют сперматозоиды и яйцеклетки. В данном обзоре речь пойдет о ГО в гинекологической практике среди детей и подростков. ГО возникают из-за отклонений от нормальной дифференцировки половых клеток и включают гетерогенную группу новообразований с вариабельностью в отношении гистологии и локализации. В настоящее время достоверно известно, что большинство герминоклеточных опухолей является доброкачественными, тогда как злокачественные занимают 20 %, что составляет 2–3 % всех злокачественных опухолей у детей [2].

В последнее время в научной литературе появилось большое число описаний случаев ГО яичника у детей и подростков до 18 лет. Злокачественные варианты опухолей яичников встречаются довольно редко, составляя, по разным данным, от 0,2 до 3,3 % всех злокачественных опухолей у детей [3–5], или 20 % ГО яичника [2]. Наиболее распространенной ГО считается зрелая тератома, которая может быть представлена кистозным или солидным вариантами [6]. Помимо зрелой тератомы в качестве распространенных вариантов ГО можно выделить незрелые тератомы, дисгерминомы, опухоли эпидермального синуса. Кроме того, встречаются варианты комбинации ГО, среди них наиболее распространена пара дисгермина + опухоль желточного мешка; незрелая тератома + опухоль желточного мешка является следующей по распространенности комбинацией [7, 8].

Герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) представляют собой разнообразную группу, которая, как предполагается, имеет общую клетку происхождения — примордиальную герминогенную клетку. Эти опухоли возникают в различных местах, и считается, что их возникновение связано с задержкой или aberrантной миграцией примордиальных герминогенных клеток в процессе эмбриогенеза [9].

Риск развития ГКО повышают носительство и активация у человека определенных генов, таких как *KRAS*, аллель *SNP SPRY4*, соматическая мутация гена *KIT* и др. Данные изменения приводят к дефективному функционированию плюрипотентной половой клетки, что и является основой формирования ГО яичника [2, 10, 11].

Герминогенно-клеточные опухоли, возникающие у детей и подростков, можно разделить на 2 типа в зависимости от возраста манифестации и гистологических особенностей. ГКО I типа — это опухоли, развивающиеся у детей преимущественно до 4 лет, представляющие собой тератомы, опухоли желточного мешка или их сочетание. ГКО II типа манифестируют пре-

имущественно период полового созревания и демонстрируют полный спектр семиноматозных и несеминоматозных гистотипов. ГКО II типа часто связаны с предполагаемым предшествующим поражением, известным как неоплазия зародышевых клеток *in situ* (germ cell neoplasia *in situ*), и представляют собой пул недифференцированных половых клеток [2, 12].

Сложность терапии ГО яичника заключается не только в редкости их возникновения, но и в трудности диагностического поиска. При наличии у девочек симптомов поражения репродуктивной системы, не являющихся специфичными, лечащий врач оказывается перед выбором между хирургической абдоминальной и гинекологической патологией. Наиболее частыми симптомами как злокачественных, так и доброкачественных ГО являются пальпируемое болезненное или безболезненное новообразование в нижней части живота, хроническая или острая боль, а также ряд неспецифических симптомов, таких как анемия, нарушения менструальной функции, признаки вирилизации и другие, не связанные с половой сферой, симптомы [3, 13]. К примеру, 3 % всех тератом представляет такой вариант новообразования, как струма яичника. В более чем 50 % случаев струма состоит из тканей щитовидной железы, что приводит к соответствующей клинической картине в виде гипертиреоза на фоне неизменной щитовидной железы [14]. В клинической практике встречаются случаи преждевременного полового созревания в качестве манифестации злокачественной ГО яичника, что и является поводом для обращения к специалисту [15].

При появлении соответствующей клинической картины следует прибегать к лабораторным методам исследования, таким как определение уровней альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина, СА-125 в качестве специфических маркеров ГО [3]. Кроме того, у пациентов со смешанными опухолями могут быть повышены уровни и других маркеров, таких как лактатдегидрогеназа, нейроспецифическая енолаза и др. [2, 16, 17]. Однако следует помнить, что лабораторные методы диагностики не являются достоверными в ряде случаев. Так, некоторые исследования демонстрируют, что ни у одного из пациентов со зрелой тератомой уровни альфа-фетопротеина или хорионического гонадотропина не были повышены, и у 13 % пациентов опухоль была обнаружена посредством рутинного обследования при ультразвуковом исследовании [18]. Заслуживающим внимания является недавнее исследование, проведенное в 2023 г. В нем указана эффективность циркулирующей микроРНК, особенно miR-371a-3p, как чувствительного биомаркера, уровень которого повышается во всех подтипах ГКО, за исключением тератомы [19].

Помимо лабораторных методов на диагностическом этапе целесообразно проведение визуализации.

Первой линией в диагностике объемных новообразований в полости малого таза является ультразвуковое исследование, посредством которого можно не только обнаружить новообразование малых размеров, но и следить за динамикой его развития, что затруднено при ректоабдоминальном исследовании. Цветовая доплерография позволяет дифференцировать на начальном этапе доброкачественный или злокачественный характер опухоли. Для этого уточняют наличие или отсутствие зон васкуляризации внутри новообразования, определяют особенности кровотока (отсутствие зон васкуляризации в 75 % случаев свидетельствует о доброкачественности процесса) [6, 20]. Различные варианты опухолей имеют ряд характерных признаков. Так, в зрелой тератоме при ультразвуковом исследовании можно увидеть экзогенные очаги или множественные гиперэхогенные линии. Экзогенные образования указывают на наличие волос, зубов или кожного сала [21]. А, к примеру, дисгерминома представляет собой высоко васкуляризованную солидную опухоль с неоднородной внутренней экзогенностью, разделенную на несколько долек, имеющую гладкий, а иногда и дольчатый контур [22]. Рекомендуется выполнить компьютерную томографию брюшной полости и грудной клетки, поскольку ГКО могут привести к метастазам в легкие [21]. Несмотря на информативность методов визуализации, диагноз ГКО устанавливается на основании хирургической картины после лапароскопии, которая способна не только более детально определить характер и местоположение новообразования, но и обеспечить его удаление эндоскопическим методом [6, 16].

Учитывая то, что герминогенные опухоли имеют различный прогноз, необходимо изучение иммуногистохимических маркеров в клетках опухоли, позволяющее правильно поставить морфологический диагноз. Проводится изучение различных генов в клетках опухоли и их возможного влияния на прогноз заболевания: *OCT3/4*, *SOX2*, *SOX17*, *HMGAI*, *HMGAI2*, *PATZ1*, *GPR30*, *Aurora B*, *estrogen b*, *SALL4*, *NANOG*, *UTF1*, *TCL1*, *karyopherin 2 (KPNA2)* и др. [8].

В плане обследования детей с ГКО яичников показана консультация специалиста по генетике, поскольку при ГО в яичнике в 64,7 % случаев имеет место синдром с наличием в опухоли Y-хромосомы, что встречается при дисгенезии гонад, тестикулярной феминизации и синдроме Тернера. В этих случаях необходимо удалять у девочки и второй яичник, в котором нет опухоли, так как, несмотря на комплексное лечение, в нем с большой долей вероятности через 7 лет возникнет ГКО [23].

В лечении детей и подростков с ГО яичников придерживаются органосохраняющей тактики. Сохранение фертильности у детей — основная цель терапии. Однако необходимо тщательно осмыслить все факто-

ры риска при планировании лечения, чтобы снизить риск развития рецидивов или прогрессирования процесса. В качестве метода лечения для больных детского и подросткового возраста с ГО яичника используется как хирургический метод, так и адъювантная химиотерапия в зависимости от стадии опухолевого процесса [24]. В ряде исследований приводится вывод, что только хирургическое лечение показано больным с дисгерминомой I стадии и незрелой тератомой I стадии G₁ [25, 26]. Касаемо способа хирургического вмешательства, приоритетным можно считать лапароскопический метод, учитывая результаты проведенных исследований, которые описывают больший показатель сохранности по сравнению с лапаротомией [27, 28]. Лапаротомия является методом выбора при больших новообразованиях, подозреваемых в злокачественности, если требуется хирургическое стадирование [29].

В ряде случаев злокачественного характера новообразования возможно проведение адъювантной химиотерапии препаратами платины. Несмотря на высокую эффективность данных препаратов в лечении, необходимо учитывать угрожающие жизни осложнения, такие как нейротоксичность, почечная недостаточность, потеря слуха и др. [30]. При своевременной адъювантной химиотерапии на основе цисплатина примерно у 80 % пациентов увеличится общая выживаемость, даже если после циторедуктивной операции будут выявлены остаточные изменения [31]. Однако имеются исключения. Так, на основе педиатрических исследований, включавших 98 пациентов, из которых 90 лечились только хирургическим путем, продемонстрировано, что у пациентов с метастатической незрелой тератомой послеоперационная химиотерапия не исключает рецидивы [31, 32]. Типичной особенностью ГКО является высокая химиочувствительность, причем прогноз улучшился после введения в практику в 1980-х годах схемы химиотерапии, включающей блеомицин, этопозид и цисплатин [33]. В сравнении с данными 1980 г. проведенное в 2022 г. исследование позволяет оценить выживаемость пациентов с ГКО. До 1980 г. лечение состояло из хирургического вмешательства, лучевой терапии и химиотерапии в различных комбинациях. Лучевая терапия составляла основу лечения для дисгерминомы, однако данные о высокой токсичности не позволяли использовать лучевую терапию в педиатрической практике. Химиотерапия на основе препаратов платины сыграла решающую роль в заметном улучшении прогноза с 1980 г. Результаты последних проведенных исследований показали снижение отдаленной смертности после ГКО у детей и подростков [34]. В настоящее время 10-летняя выживаемость у пациентов с ГКО составляет 99 % [34], 5-летняя — от 80 до 95 % в зависимости от стадии опухолевого процесса [35].

Отдаленными последствиями хирургических осложнений новообразований яичников становятся

имплантация опухолевых элементов в брюшину, формирование свищевых ходов, возникновение спаечной болезни. Опасными для жизни пациентки осложнениями являются малигнизация доброкачественной опухоли и метастазирование злокачественной неоплазии [36].

Большинство рецидивов развиваются в течение 2 лет после начала терапии, хотя дисгерминомы могут рецидивировать и в более поздние сроки (через 5 лет и более). Предпочтительная стратегия наблюдения включает обследование на онкомаркеры (некоторые авторы советуют контроль каждый месяц в течение 2 лет, далее — реже), контроль симптомов и физикальный осмотр, рентгенологическое исследование [37]. Согласно отечественным рекомендациям, физикальный осмотр, определение опухолевых маркеров, ульт-

развуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и пахово-подвздошных областей следует проводить каждые 2–3 мес в 1-й год, каждые 3 мес — во 2-й год, каждые 4 мес — в 3-й и 4-й годы, раз в полгода — в 5-й год и далее ежегодно; рентгенография органов грудной клетки должна выполняться при каждом 2-м визите [38].

Исходя из вышеизложенного, оптимальным методом терапии ГО яичников является комбинация хирургического метода в виде лапароскопии с адъювантной химиотерапией препаратами платины либо, в зависимости от клинической ситуации, только адъювантная химиотерапия. Данная лечебная тактика прогнозирует положительный результат с 5-летней общей выживаемостью от 80 до 95 % в зависимости от стадии опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lin X., Wu D., Zheng N. et al. Gonadal germ cell tumors in children: A retrospective review of a 10-year single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(26):e7386. DOI: 10.1097/MD.00000000000007386
- Мелкозерова О.А., Клепиков Ю.В., Окулова Е.О. Герминогенные опухоли яичников у детей и подростков: молекулярно-биологические аспекты и проблемы хирургической тактики с позиции сохранения фертильности. *Лечение и профилактика* 2021;11(2):62–70. Melkozerova O.A., Klepikov Yu.V., Okulova E.O. Germ cell tumors of the ovaries in children and adolescents: molecular biological aspects and problems of surgical tactics from the perspective of fertility preservation. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention* 2021;11(2):62–70. (In Russ.).
- Сибирская Е.В., Шарков С.М., Шостенко А.В., Медведева А.О. Злокачественные новообразования яичников у детей и подростков. Обзор литературы. *Детская хирургия* 2018;22(5):258–62. DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-5-258-262 Sibirskaya E.V., Sharkov S.M., Shostenko A.V., Medvedeva A.O. Malignant neoplasms of the ovaries in children and adolescents. Literature review. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery* 2018;22(5):258–62. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-5-258-262
- Fresneau B., Orbach D., Faure-Contier C. et al. Sex-cord stromal tumors in children and teenagers: Results of the TGM-95 study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(12):2114–9.
- Liang P., Zhang X., Zhang Zh. et al. Treatment approach and prognosis of pediatric and adolescent non-epithelial malignant ovarian tumors: A retrospective prognosis analysis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31(3):304–10.
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Опухоли и опухолевидные образования придатков матки в практике детского гинеколога. *Детская хирургия* 2016;20(6):320–3. DOI: 10.18821/1560-9510-2016-20-6-320-323 Adamyanyan L.V., Sibirskaya E.V., Koltunov I.E. et al. Tumors and tumor-like formations of the uterine appendages in the practice of a pediatric gynecologist. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery* 2016;20(6):320–3. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9510-2016-20-6-320-323
- Safdar N.S., Stall J.N., Young R.H. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: An analysis of 100 cases emphasizing the frequency and interrelationships of their tumor types. *Am J Surg Pathol* 2021;45(6):727–41. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001625
- Солопова А.Е., Сологуб Ю.Н., Макасария А.Д. и др. Герминогенные опухоли яичников — современный взгляд на проблему. *Журнал акушерства и женских болезней* 2016;(2). Solopova A.E., Sologub Yu.N., Makatsaria A.D. et al. Germ cell tumors of the ovaries — a modern view of the problem. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2016;(2). (In Russ.).
- Pinto M.T., Eiras Martins G., Vieira A.G.S. et al. Molecular biology of pediatric and adult ovarian germ cell tumors: A review. *Cancers* 2023;15:2990. DOI: 10.3390/cancers15112990
- Evaluation and Management of Adnexal Masses. ACOG, 2016. 11 p.
- Zou Y., Deng W., Wang F. et al. A novel somatic MAPK1 mutation in primary ovarian mixed germ cell tumors. *Oncol Rep* 2016;35(2):725–30. DOI: 10.3892/or.2015.4402
- Raheja D., Teot L. Pathology of germ cell tumors. In: *Germ Cell Tumors in Children*. Berlin: Springer, 2014.
- Герминогенные опухоли у детей. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. 55 с. Germ cell tumors in children. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2015. 55 p. (In Russ.).
- Euscher E.D. Germ cell tumors of the female genital tract. *Surg Pathol Clin* 2019;12(2):621–49. DOI: 10.1016/j.path.2019.01.005
- Караченцова И.В. Преждевременное половое созревание как манифестация злокачественной герминогенной опухоли яичника. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2019;15(1):78–85. Karachentsova I.V. Precocious puberty as a manifestation of a malignant germ cell tumor of the ovary. *Reproduktivnoe zdorovye detey i podrostkov = Child and Adolescent Reproductive Health* 2019;15(1):78–85. (In Russ.).
- Gershenson D. Ovarian germ cell tumors: Pathology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate 2022.
- Трушина О.В., Романовская А.В., Хворостухина Н.Ф., Балабанова Е.С. Смешанная герминогенная опухоль яичника у девочки. *Вопросы практической педиатрии* 2018;13(3):56–60. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-56-60 Trushina O.V., Romanovskaya A.V., Khvorostukhina N.F., Balabanova E.S. Mixed germ cell tumor of the ovary in a girl. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Questions of Practical Pediatrics* 2018;13(3):56–60. (In Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-56-60.
- Khai T.D., Viet Hung P.N., Hung T.V. et al. Characteristics and outcomes of pediatric ovarian germ cell tumors: A report

- of 162 cases. *Biomed Res Ther* 2023;10(11):6057–64. DOI: 10.15419/bmrat.v10i11.847
19. Shaikh F. AGCT1531: Evaluating the utility of circulating microRNA in the management of children, adolescents, and adults with malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2023;41(16 Suppl):TPS5104. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS5104
 20. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2016;4(69). Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Bogdanova E.A. et al. Clinic and diagnosis of benign tumors and tumor-like formations of the ovaries in girls (analytical review). *Reproduktivnoe zdorovye detey i podrostkov* = Reproductive Health of Children and Adolescents 2016;4(69). (In Russ.).
 21. Gică N., Peltecu G., Chirculescu R. et al. Ovarian germ cell tumors: Pictorial essay. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(9):2050. DOI: 10.3390/diagnostics12092050
 22. Guerriero S., Testa A.C., Timmerman D. et al. Imaging of gynecological disease (6): Clinical and ultrasound characteristics of ovarian dysgerminoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(5):596–602. DOI: 10.1002/uog.8958
 23. Литвинова Т.М., Конопля Н.Е., Корень Т.А. и др. *Герминоклеточные опухоли у детей и подростков. Учебно-методическое пособие.* Минск: БГМУ, 2019. 44 с. Litvinova T.M., Konoplya N.E., Koren T.A. et al. *Germ Cell Tumors in Children and Adolescents. Educational and Methodological Manual.* Minsk: BGMU, 2019. 44 p. (In Russ.).
 24. Нечушкина И.В., Карселадзе А.И. Герминогенные опухоли яичников у девочек. *Вопросы онкологии* 2015;61(2):239–43. Nechushkina I.V., Karseladze A.I. Germ cell tumors of the ovaries in girls. *Voprosy onkologii* = Oncology Issues 2015;61(2):239–43. (In Russ.).
 25. Нечушкина И.В., Нечушкина В.М., Бойченко Е.И., Сусулева Н.А. Ведение больных с герминогенными опухолями яичника I стадии. *Современная онкология* 2019;21(2):37–9. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190226 Nechushkina I.V., Nechushkina V.M., Boychenko E.I., Susuleva N.A. Management of patients with stage I germ cell tumors of the ovary. *Sovremennaya onkologiya* = Modern Oncology 2019;21(2):37–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190226
 26. Jorge S., Jones N.L., Chen L. et al. Characteristics, treatment and outcomes of women with immature ovarian teratoma, 1998–2012. *Gynecol Oncol* 2016;142 (2):261–6.
 27. Luczak J., Baglaj M. Ovarian teratoma in children: A plea for collaborative clinical study. *J Ovarian Res* 2018;11:75. DOI: 10.1186/s13048-018-0448-2
 28. Birbas E., Kanavos T., Gkrozou F. et al. Ovarian masses in children and adolescents: A review of the literature with emphasis on the diagnostic approach. *Children* 2023;10:1114. DOI: 10.3390/children10071114
 29. O'Neill K.E., Cooper A.R. The approach to ovarian dermoids in adolescents and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(3):176–80.
 30. Нечушкина И.В. Опыт лечения детей с герминогенными опухолями яичников: исторический обзор. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2019;3(3):20, 21. Nechushkina I.V. Experience in the treatment of children with ovarian germ cell tumors: a historical review. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* = Russian Medical Journal. *Medical Review* 2019;3(3):20, 21. (In Russ.).
 31. Gershenson D. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. UpToDate 2022.
 32. Nasioudis D., Mastroyannis S.A., Latif N.A., Ko E.M. Trends in the surgical management of malignant ovarian germcell tumors. *Gynecol Oncol* 2020;157:89.
 33. Vasta F., Cormio G., Cassani Ch. et al. Reproductive outcomes after conservative treatment in early and advanced stage MOGCTs. *Gynecol Oncol* 2024;181:28–32. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.11.023
 34. Trama A., Bernasconi A., Botta L. et al. Late mortality reduction among survivors of germ cell tumors in childhood and adolescence in Europe: A report from the PanCareSurFup cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69:e29991. DOI: 10.1002/pbc.29991
 35. Kaur B. Pathology of malignant ovarian germ cell tumours. *Diagnostic Histopathology* 2020;26(6):289–97. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2020.03.006
 36. Аскарова Р.Б., Исомадинова Г.З. Морфологические аспекты доброкачественных опухолей яичника у девочек. *Вестник магистратуры* 2023;2023:85. Askarova R.B., Isomadinova G.Z. Morphological aspects of benign ovarian tumors in girls. *Vestnik magistratury* = Journal of Magistracy 2023;2023:85. (In Russ.).
 37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancer. Version 1.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
 38. Хохлова С.В., Давыдова И.Ю., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2019 (том 9).* С. 177–191. Khokhlova S.V., Davydova I.Yu., Kolomiets L.A. et al. Practical Recommendations for Drug Treatment of Malignant Nonepithelial Ovarian Tumors. *Malignant Tumors. Practical Recommendations RUSSCO #3s2 2019 (vol. 9).* Pp. 177–191. (In Russ.).

Вклад авторов

Е.В. Сибирская: редактирование статьи;
Ю.Э. Шайхразиева: сбор и обработка материала, написание статьи.
Authors' contributions
E.V. Sibirskaya: article editing;
Yu.E. Shaykhratieva: collection and processing of material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Сибирская / E.V. Sibirskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>
Ю.Э. Шайхразиева / Yu.E. Shaykhratieva: <https://orcid.org/0000-0003-4153-3682>

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: 03.03.2024. **Принята к публикации:** 29.03.2024. **Опубликована онлайн:** 23.07.2024.
Article submitted: 03.03.2024. *Accepted for publication:* 29.03.2024. *Published online:* 23.07.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-125-133>

Новообразования яичников в детской гинекологии (обзор литературы)

Л.В. Адамян^{1, 2}, Е.В. Сибирская^{1, 3, 4}, Л.Г. Пивазян², Д.С. Аветисян², Е.А. Зарова⁵ В.А. Тарлакян⁵,
Е.И. Крылова²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва,
ул. Дедегатская, 20, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава
России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Евдокия Алексеевна Зарова zarovaea@mail.ru

Новообразования яичников у детей и подростков – редко встречающаяся патология, частота ее составляет 2,6–3,0 случая на 100 тыс. пациенток в год. Тем не менее в настоящее время в детской гинекологии она достаточно актуальна. В зависимости от возраста пациентки спектр новообразований яичников по гистологическому подтипу значительно разнится, поэтому данные заболевания в разных возрастных группах следует рассматривать отдельно. К сожалению, в настоящее время остается ряд нерешенных вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и диагностики данных патологий. В связи с этим также существуют сложности в определении дальнейшей тактики лечения пациенток, столкнувшихся с этими заболеваниями. В данной работе представлена тщательно отобранная актуальная информация по теме «новообразования яичников в детской гинекологии» и, в частности, подробно освещены существующие сложности, требующие дальнейшего изучения.

Цель работы – изучить существующую литературу на данную тему и выявить наиболее важные вопросы, требующие дальнейшего изучения.

Анализ существующей литературы показал, что этиология и патогенез ряда редких новообразований яичников изучены не до конца, что может приводить к более частым случаям несвоевременной диагностики и, как результат, неправильно установленным диагнозам и ухудшению качества жизни пациенток. Также в настоящее время все еще не существует точного метода предоперационной стратификации риска малигнизации, что приводит к более частым радикальным вмешательствам при доброкачественных опухолях.

Ключевые слова: новообразования яичников, рак яичников, детская онкогинекология, детская гинекология

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Новообразования яичников в детской гинекологии (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):125–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-125-133>

Ovarian neoplasms in pediatric gynecology (literature review)

L.V. Adamyan^{1, 2}, E.V. Sibirskaia^{1, 3, 4}, L.G. Pivazyan², D.S. Avetisyan², E.A. Zarova⁵ V.A. Tarlakyan⁵, E.I. Krylova²

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

²V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Oparina St., Moscow 117198, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Russian Pediatric Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Evdokiya Alekseevna Zarova zarovaea@mail.ru

Ovarian neoplasms in children and adolescents are rare pathologies (2.6–3.0 per 100,000 patients a year), however, they are sufficiently relevant in pediatric gynecology nowadays. The age of the patients highly correlates with different histological types of ovarian neoplasms. And this is a reason for discussing this disease in different age groups apart. Unfortunately, there are a number of unresolved issues connected with the etiology, pathogenesis and diagnosis. This paper discusses recent information related with the subject “ovarian neoplasms in pediatric gynecology” and particularly questions which require further study.

The aim of the work is to conduct a review of recent literature which corresponds to this subject and to discover questions which require further study.

The analysis revealed that the etiology and pathogenesis of a number of rare neoplasms has not been discovered fully yet and that can be the cause of the delayed disease diagnostics. Apart from this there are no tools for the preoperative stratification of the risk of malignancy and that can lead to more frequent radical operations for benign tumors.

Keywords: ovarian neoplasms, ovarian cancer, pediatric oncogynecology, pediatric gynecology

For citation: Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G. et al. Ovarian neoplasms in pediatric gynecology (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(2):125–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-125-133>

Введение

Новообразования яичников у детей — редко встречающаяся патология с общим коэффициентом заболеваемости 2,6–3,0 случая на 100 тыс. пациенток в год [1, 2]. Большинство новообразований яичников, обнаруживаемых у детей и взрослых пациенток, являются доброкачественными, при этом зарегистрированная частота злокачественных новообразований яичников в детской гинекологии сильно различается и варьирует от 4 до 22 %. Заболеваемость злокачественными новообразованиями составляет от 0,102 до 1,072 случая на 100 тыс. пациенток в год, коррелируя с их возрастом [3]. Злокачественные опухоли яичников составляют <3 % от всего числа злокачественных новообразований у детей [1, 2].

Классификация

В зависимости от гистологического строения новообразования яичников проявляются различными симптомами и, следовательно, требуют разных методов лечения [4].

Новообразования яичников в первую очередь делят на эпителиальные и неэпителиальные опухоли (рис. 1).

Эпителиальные опухоли — наиболее распространенный подтип новообразований яичников, составляющий примерно 90 % злокачественных новообразований яичников. Преимущественно он встречается у взрослых пациенток, а у девушек младше 20 лет — с частотой <1 случая на 100 тыс. пациенток в год [4, 5].

Неэпителиальные опухоли — редко встречающийся подтип новообразований, составляющий ~10 % злокачественных новообразований яичников и включающий в основном герминогенные и стромальные опухоли полового тяжа [6]. Неэпителиальные опухоли яичников чаще, чем эпителиальные, возникают в молодом возрасте, при этом некоторые новообразования встречаются преимущественно у подростков [5, 7, 8].

Эпителиальные опухоли

К эпителиальным опухолям в основном относятся пограничные новообразования и опухоли с низкой степенью злокачественности. Низкодифференцированные эпителиальные опухоли встречаются крайне редко [3].

Эпителиальные опухоли можно разделить на 2 типа. К новообразованиям I типа относятся серозная карцинома низкой степени злокачественности, муцинозные, эндометриодные и светлоклеточные опухоли. Заболеваемость опухолями I типа выше в азиатских популяциях, где на их долю приходится около 30 % злокачественных новообразований яичников. Чаше опухоли I типа проявляются как кистозные новообразования, расположенные на одном из яичников. Пациентки с запущенными формами имеют неблагоприятный прогноз [4, 5, 9].

Муцинозные опухоли — редкие, устойчивые к химиотерапии новообразования, встречающиеся преимущественно у молодых пациенток. Данные новообразования возникают вследствие соматической трансформации тератомы яичников или при дифференцировке из метастатических опухолей желудочно-кишечного тракта [4, 9, 10]. Они составляют 3 % всех эпителиальных злокачественных новообразований яичников и по гистологии схожи с эндоцервикальными железами или желудочно-кишечным эпителием [6, 11, 12].

Эндометриодные опухоли составляют 10,0–15,8 % эпителиальных злокачественных новообразований яичников, их развитие может быть обусловлено наличием таких заболеваний, как эндометриоз и синдром Линча. Они часто диагностируются вместе с карциномой эндометрия [13–15].

Светлоклеточные опухоли яичников встречаются преимущественно среди молодых пациенток. Возникновение данного подтипа новообразований обычно связывают с наличием эндометриоза, который



Рис. 1. Классификация новообразований яичников

Fig. 1. Classification of ovarian tumors

диагностируется примерно в 50 % случаев светлоклеточной карциномы [16]. Как было упомянуто выше, развитие как эндометриодных, так и светлоклеточных опухолей яичников коррелирует с эндометриозом, что может частично объяснить более ранний возраст манифестации заболевания. Эндометриодный рак бывает низкой и высокой степени злокачественности,

тогда как светлоклеточная карцинома — только высокой. Для обоих видов новообразований характерны инактивирующие мутации в *ARIDa*. Мутантный ген *PTEN* обнаруживается в 15–20 % случаев при эндометриодном раке и в 10 % случаев при светлоклеточной карциноме, тогда как активация *PIK3CA* встречается в 20 % случаев при обеих карциномах [4, 10, 12].

Серозные опухоли. Несмотря на некоторое сходство в гистологическом строении и терминологии, серозные карциномы яичников высокой и низкой степени злокачественности в настоящее время считаются 2 совершенно разными новообразованиями с отличающимися канцерогенезом, молекулярно-генетическими особенностями и происхождением [6]. Серозная карцинома низкой степени злокачественности составляет 3–8 % эпителиальных опухолей яичников. Для данного вида рака характерна активация пути киназы MAP совместно с мутациями в гене *KRAS* в 41 % случаев, в *BRAF* – в 33 % случаев. Эта карцинома отличается от серозной карциномы высокой степени злокачественности сверхэкспрессией рецепторов к эстрогену и прогестерону, суперэкспрессией p53 [4, 10, 17, 18].

В группе опухолей II типа преобладает наиболее распространенный гистологический подтип рака яичников – серозная карцинома высокой степени злокачественности (рис. 2). Данное новообразование развивается из серозных интраэпителиальных карцином

фаллопиевых труб. Мутация гена *TP53* является определяющей генетической особенностью данного подтипа рака яичников. Дефекты в путях репарации гомологической рекомбинации встречаются в 50 %, мутации зародышевой линии в *BRCA1/2* – в 12 %, соматические мутации *BRCA1/2* – в 6 % случаев [4, 19].

Неэпителиальные опухоли

Герминогенные опухоли – редкий вид опухолей, на долю которых приходится лишь 2–3 % новообразований яичников, однако они являются наиболее распространенными среди детей. Подавляющее большинство данных опухолей доброкачественные [4, 5, 20]. Заболеваемость данным видом новообразований у пациенток старше 20 лет уменьшается, в то время как при эпителиальных видах рака – увеличивается. Герминогенные опухоли разделяются на 2 группы по признаку различного гистологического строения: зрелые и незрелые тератомы [4].

Зрелые тератомы – наиболее часто возникающие у детей доброкачественные новообразования яичников,

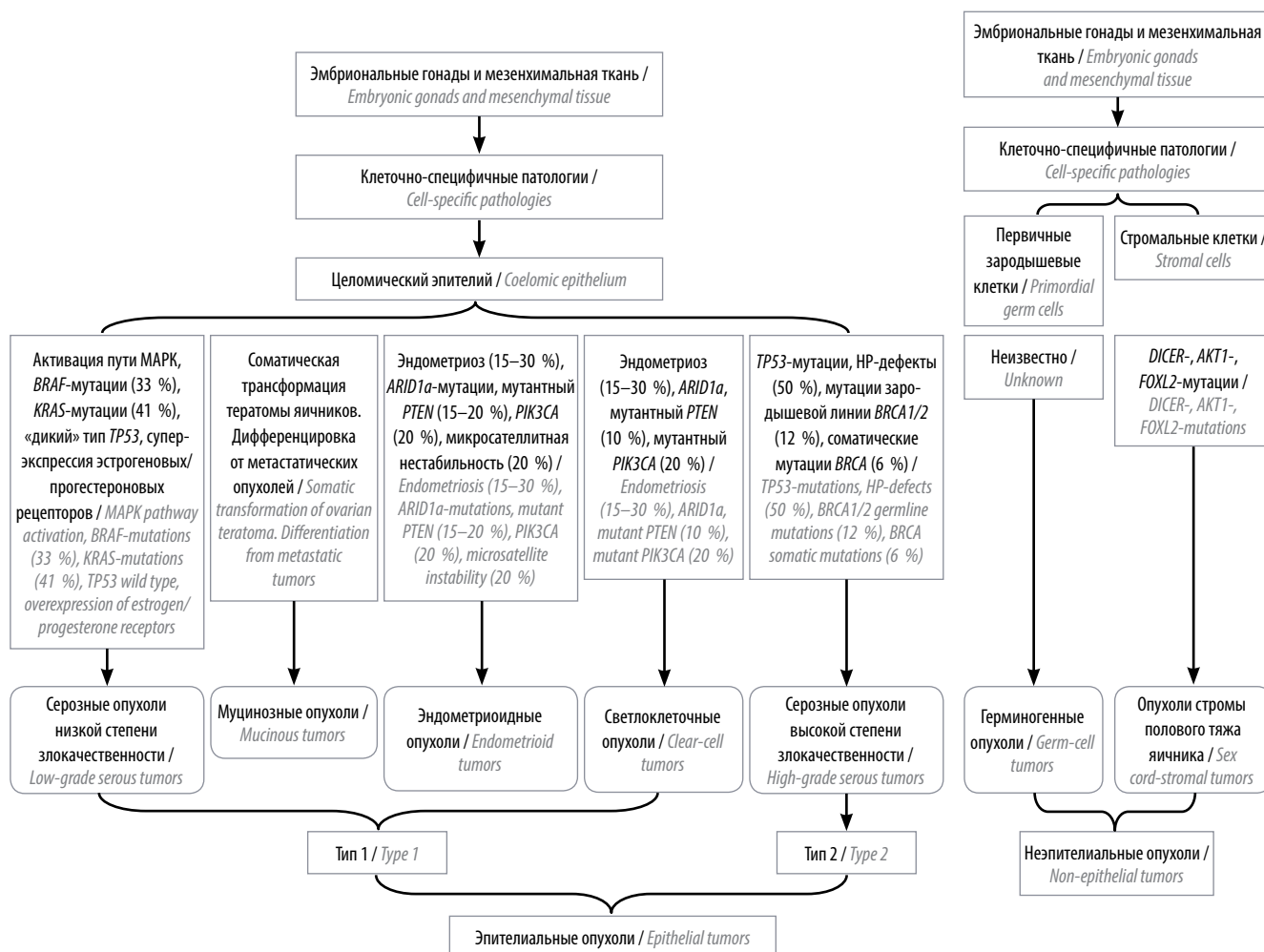


Рис. 2. Этиология и патогенез новообразований яичников

Fig. 2. Etiology and pathogenesis of ovarian tumors

редко подвергающиеся малигнизации [4, 20–22]. Они возникают по крайней мере из 2/3 слоев зародышевых клеток (энтодермы, мезодермы, эктодермы). Обычно преобладают эктодермальные новообразования, содержащие волосы, кожу, жир и зубы, — их часто называют дермоидными кистами [20].

Незрелые тератомы представляют собой злокачественные герминогенные опухоли. Они отличаются от зрелой тератомы наличием эмбриональной ткани [20]. В отличие от эпителиальных видов рака, данный вид злокачественных новообразований происходит непосредственно из ткани яичника [4].

Опухоли стромы полового тяжа яичников — редкие виды рака яичников, составляющие 9–18 % новообразований яичников у детей, манифестирующие в возрасте до 30 лет [4, 20–22]. Эти опухоли происходят из клеток полового тяжа (клеток Сертоли, гранулезных клеток) и стромальных клеток (клеток теки, фибробластов и клеток Лейдига). Данные новообразования обычно располагаются в яичниках и могут приводить к перекруту яичников и образованию рубцов. Также они могут продуцировать эстрадиол или тестостерон, приводя к таким клиническим проявлениям, как гирсутизм, расстройство менструального цикла, раннее половое созревание. Наиболее часто встречаются фолликуломы и опухоли из клеток Сертоли [4, 20, 23].

Ювенильные фолликуломы — крайне редкий вид цилиндромы яичников, на долю которых приходится лишь 5 % всех видов аденом граафовых пузырьков. Данные новообразования встречаются преимущественно у пациенток до 30 лет [4, 24]. Они являются гормонально активными опухолями, продуцирующими эстроген, а также ингибин. Клиническая картина данных новообразований у молодых пациенток проявляется ранним половым созреванием, включающим маточные кровотечения, развитие молочных желез, оволосение лобковой и подмышечных зон [20]. Мутации в *AKT1* наблюдаются в 63 % случаев заболеваемости данными опухолями [4, 25].

Опухоли из клеток Сертоли–Лейдига относятся к редким злокачественным новообразованиям яичников с низкой частотой рецидивов, имеющим более благоприятный исход, чем злокачественные эпителиальные опухоли яичников [26]. Опухоли из клеток Сертоли встречаются менее чем в 0,5 % случаев заболеваемости опухолями стромы полового тяжа яичников, 20 % случаев приходится на детей. Чем меньше возраст пациентки, тем ниже дифференцированность опухоли и хуже прогноз. Развитие данных опухолей связывают с мутациями *DICER* (60 %) [4, 24].

Этиология и патогенез

Этиология рака яичников сложна и гетерогенна. Здоровые масса тела и рост у детей являются очень важными факторами, которые могут способствовать

снижению риска развития рака яичников. Так, например, в возрасте 7 и 13 лет у девочек высокого роста или с избыточной массой тела повышен риск развития муцинозного, эндометриоидного и светлоклеточного, но не серозного и других видов рака яичников по сравнению с девочками среднего роста и массы тела [27, 28].

Три основных типа клеток яичников ответственны за различные виды патологий. Эпителиальные злокачественные новообразования возникают из целомического эпителия, тогда как стромальный слой клеток ответственен за гонадные стромальные опухоли. Герминогенные опухоли возникают в первичных зародышевых клетках, которые мигрируют из желточного мешка в гонады в начале развития. Другие патологии скорее можно ассоциировать с этиологическими факторами, нежели с гистологическим строением [1, 2, 21, 23, 29].

Эмбриональные гонады и мезенхимальная ткань могут дать начало клеточно-специфическим патологиям. Из первичных зародышевых клеток развиваются зрелая и незрелая тератомы, опухоли желточного мешка, эмбриональная и хорион-карциномы, ювенильные фолликуломы. Из целомического эпителия, в свою очередь, могут развиваться доброкачественные цистаденомы и опухоли Бреннера, а также злокачественные серозные, муцинозные, эндометриоидные и светлоклеточные опухоли. Стромальные клетки могут стать основой фибром или же претерпеть малигнизацию в опухоли стромы полового тяжа яичников, фолликуломы и фибросаркомы [1].

Диагностика

Наиболее важными задачами диагностики при обнаружении новообразований яичников являются проведение предоперационной оценки и определение риска злокачественности опухоли. Это оказывает большое влияние на выбор дальнейшей тактики лечения, которая в большинстве случаев подразумевает хирургическое вмешательство. В частности, от предоперационной оценки зависит выбор хирургического доступа, а следовательно, и течение послеоперационного периода. Но что особенно важно при лечении пациенток детского и подросткового возраста — оценка риска злокачественности влияет на возможность проведения органосохраняющей операции.

Для пациенток с новообразованием яичников, как правило, характерно наличие крайне неспецифичных жалоб, таких как боли в области живота и малого таза (при этом важно провести диагностику, направленную на выявление перекрута яичника), вздутие, нарушения менструального цикла, преждевременное половое созревание [30–32]. Существуют разные мнения по поводу корреляции вероятности злокачественности новообразования с данными симптомами,

но точную предоперационную оценку провести по ним невозможно [3, 33–35].

При наружном обследовании информативным может быть также осмотр брюшной полости, поскольку при пальпации возможно выявить новообразование или скопление асцитической жидкости в случаях тяжелого течения. Влагалищное исследование, как правило, не проводится у детей и подростков, однако для оценки размеров и характера роста новообразования возможно проведения ректального исследования [32].

Более значимую роль в предоперационной оценке новообразования играет измерение уровня опухолевых маркеров, к которым относятся α -фетопропротеин, β -хорионический гонадотропин человека, лактатдегидрогеназа при герминогенных опухолях и СА-125 при эпителиальных. Повышение уровней эстрадиола и тестостерона характерно для опухолей полового тяжа [3, 33]. Однако данный метод также является неспецифичным, поскольку повышение уровня опухолевых маркеров может наблюдаться и при эндометриозе, апоплексии яичника (что более характерно для доброкачественных опухолей), менструации и других состояниях [32, 34, 36].

Была проведена большая обзорная работа по оценке эффективности всех существующих в настоящее время маркеров. Этот обзор также показал, что сейчас все еще не существует самодостаточного метода точного установления диагноза. Однако был выделен ряд маркеров и их комбинаций, которые требуют дальнейшего изучения, в том числе СА 125 + СА 19-9, СА12-5 + VEGF, IL6 + TNF α , СА12-5 + СА19-9 + survin, СА12-5 + STX-5 + LN-1, СА12-5 + CCR1 + MCP-1, IL6 + TNF α + CRP [37]. Также интересными к дальнейшему изучению в качестве маркеров для малоинвазивной диагностики являются посттранскрипционные регуляторы генной экспрессии (микро-РНК) [38]. Несмотря на низкую специфичность, результаты данного метода важны для дифференциальной диагностики, но должны быть подтверждены другими исследованиями.

Наиболее информативным и доступным методом для проведения предоперационной оценки является трансабдоминальное ультразвуковое исследование у детей и подростков. Подросткам, ведущим половую жизнь, возможно проведение исследования интравагинально [36].

В настоящее время не существует основного классификатора для стратификации риска малигнизации новообразований яичников у детей и подростков в зависимости от представленного результата ультразвукового исследования, аналогичного O-RADS или IOTA для пациентов взрослого возраста [32]. В ряде исследований была показана зависимость вероятности злокачественности опухоли от ее размера и характера содержимого [34, 39]. Таким образом, опухоли >10 см в наибольшем измерении и обладающие солидной

структурой с большей вероятностью будут злокачественными [32, 34, 39]. Также в ходе данных исследований были разработаны различные шкалы для стратификации риска малигнизации. Они основаны на определении степени риска в зависимости от вышеперечисленных характеристик (размер, характер содержимого опухоли) и уровня опухолевых маркеров. Однако они не являются общим стандартом, и нет данных об использовании этих шкал в широкой клинической практике.

Дополнительным методом визуализации опухоли является магнитно-резонансная томография, которая за счет высокой чувствительности по отношению к мягким тканям позволяет более детально изучить новообразование яичника, а также провести местнорегионарное стадирование опухоли и оценить вовлеченность боковой стенки малого таза [36, 40]. Для оценки распространения опухолевого процесса на отдаленные органы наиболее подходящим методом диагностики является компьютерная томография [36]. Также компьютерная томография с контрастированием позволяет дифференцировать петли кишечника, которые часто могут имитировать кистозные новообразования в придатках [36, 41]. Использование магнитно-резонансной и компьютерной томографии помогает при диагностике редких видов опухолей, таких как фиброма яичника [42].

Важной частью диагностического поиска также является сбор семейного онкологического анамнеза пациентки в связи с наличием возможных наследственных синдромов. При наличии отягощенного анамнеза следует направить пациентку на генетическое консультирование [1, 32].

Лечение

Основным методом лечения новообразований яичников является хирургический. И, как было упомянуто ранее, предоперационная оценка играет большую роль в определении дальнейшей тактики.

Главная цель при выполнении хирургического вмешательства — найти баланс между необходимостью проведения полной резекции злокачественной опухоли и стремлением провести органосохраняющую операцию. Особенно это важно при лечении пациенток детского и подросткового возраста. В настоящее время, согласно данным ряда исследований, частота проведения радикальных операций, включающих сальпингоофорэктомию или оофорэктомию, значительно выше частоты встречаемости злокачественных новообразований у детей [43–45]. Исходя из этого, можно предположить, что значительная часть операций проводится при отсутствии реальной необходимости. В то же время выполнение односторонней оофорэктомии в дальнейшем приводит к высокому риску развития недостаточности сохраненного яичника, ранней менопаузы, недостаточной выработке эстрогенов

и, следовательно, остеопорозу, а также частому развитию ишемической болезни сердца в более раннем возрасте [45].

В ходе операции необходимо провести стадирование опухоли, согласно рекомендациям Children's Oncology Group (COG), включающее забор жидкости из брюшной полости на цитологическое исследование, осмотр и пальпацию брюшины, сальника, лимфатических узлов и контралатерального яичника с забором материала для биопсии. Полученный препарат отправляется на дальнейшее исследование для определения гистологического и молекулярного подтипов опухоли [43].

Послеоперационное лечение и прогноз

В зависимости от полученных результатов гистологического исследования определяется дальнейшая тактика ведения пациентки в послеоперационном периоде. При COG1 рекомендуется проведение регулярных осмотров. При более высоких стадиях после операции начинают курс адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами. Наиболее часто используется схема ВЕР: блеомицин, этопозид и цисплатин. Она является «золотым стандартом» в лечении новообразований яичников. Однако при лечении незрелой тератомы после резекции рекомендуется только продолжить наблюдение вне зависимости от стадии [43].

Согласно данным проведенных исследований, направленных на оценку менструальной функции у женщин разного возраста, перенесших органосохраняющую операцию и адъювантную химиотерапию, в 50 % случаев происходил сбой цикла, но восстановление отмечалось у 85–95 % пациенток [46]. При этом длительность восстановительного периода коррелировала с продолжительностью химиотерапевтического лечения: от 2 мес у женщин, получавших терапию в течение ≤ 1 мес, до 4 мес при длительности лечения 2–3 мес [46, 47]. Однако в настоящее время нет крупных исследований, направленных на оценку влияния

такого подхода к лечению на менструальную функцию у детей в препубертатном возрасте.

Ряд исследований был также проведен с целью оценки возможности зачатия, сохранения беременности и рождения здоровых детей у женщин, подвергшихся органосохраняющей операции и получивших адъювантную химиотерапию [46–48]. Было показано, что риск невынашивания беременности у них не отличается от риска в основной популяции, однако несколько выше риск рождения детей с пороками развития [47]. При этом важно учитывать сопряженность развития новообразований яичников с генетическими нарушениями, что также может быть фактором риска развития пороков у плода.

Данные результаты в очередной раз показывают необходимость стремления к сохранению детородной функции пациенток с данным заболеванием.

Заключение

Мы изучили имеющуюся информацию, касающуюся новообразований яичников в детской гинекологии — редких, но тем не менее гетерогенных и сложных патологий, снижающих качество жизни молодых пациенток. На основании вышеприведенных данных можно сделать вывод о том, что эта тема актуальна и требует дальнейшего изучения.

Изучив источники литературы, мы пришли к выводу, что этиология и патогенез некоторых видов новообразований яичников, в особенности редких, до сих пор до конца не изучены, что, в свою очередь, может приводить к неосведомленности специалистов, несвоевременной диагностике и ухудшению качества жизни больных. Также в настоящее время все еще не существует точного метода предоперационной стратификации риска малигнизации, что приводит к более частым радикальным вмешательствам при доброкачественных опухолях. Оценка влияния органосохраняющих операций и адъювантной химиотерапии у детей и подростков на менструальную и детородную функции также требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Heerden J., Tjalma W.A. The multidisciplinary approach to ovarian tumours in children and adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;243:103–10. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.032
2. Heo S.H., Kim J.W., Shin S.S. et al. Review of ovarian tumors in children and adolescents: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014;34(7):2039–55. DOI: 10.1148/rg.347130144
3. Renaud E.J., Sømme S., Islam S. et al. Ovarian masses in the child and adolescent: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 2019;54(3):369–77. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.058
4. Lockley M., Stoneham S.J., Olson T.A. Ovarian cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(3):e27512. DOI: 10.1002/pbc.27512
5. Matz M., Coleman M., Allemani C. Histological subtypes of ovarian cancer: Worldwide distribution and comparison of survival (CONCORD-3). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:A33.
6. Cheung A., Shah S., Parker J. et al. Non-epithelial ovarian cancers: How much do we really know? *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3):1106. DOI: 10.3390/ijerph19031106
7. Maoz A., Matsuo K., Ciccone M.A. et al. Molecular pathways and targeted therapies for malignant ovarian germ cell tumors and sex cord-stromal tumors: A contemporary review.

- Cancers (Basel) 2020;12(6):1398.
DOI: 10.3390/cancers12061398
8. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E. et al. Ovarian cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2018;68(4):284–96.
DOI: 10.3322/caac.21456
 9. Kurman R.J., Shih I.M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: Revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016;186(4):733–47. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011
 10. Duska L.R., Kohn E.C. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 8):viii8–12.
DOI: 10.1093/annonc/mdx445
 11. Low J.J., Ilancheran A., Ng J.S. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(3):347–55.
DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2012.01.002
 12. Catasús L., Bussaglia E., Rodríguez I. et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: Similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004;11(1):1360–8.
DOI: 10.1016/j.humpath.2004.07.019
 13. Chen S., Li Y., Qian L. et al. A review of the clinical characteristics and novel molecular subtypes of endometrioid ovarian cancer. *Front Oncol* 2021;3(11):668151. DOI: 10.3389/fonc.2021.668151
 14. Alexandrova E., Pecoraro G., Sellitto A. et al. An overview of candidate therapeutic target genes in ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1470. DOI: 10.3390/cancers12061470
 15. Leskela S., Romero I., Cristobal E. et al. Mismatch repair deficiency in ovarian carcinoma: Frequency, causes, and consequences. *Am J Surg Pathol* 2020;44(5):649–56.
DOI: 10.1097/PAS.0000000000001432
 16. Iida Y., Okamoto A., Hollis R.L. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: A clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(4):605–16. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001656
 17. Plaxe S.C. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):459.e1–8; discussion 459.e8–9.
DOI: 10.1016/j.ajog.2008.01.035
 18. Schmeler K.M., Gershenson D.M. Low-grade serous ovarian cancer: A unique disease. *Curr Oncol Rep* 2008;10(6):519–23.
DOI: 10.1007/s11912-008-0078-8
 19. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A. et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):161–9.
DOI: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47
 20. Lala S.V., Strubel N. Ovarian neoplasms of childhood. *Pediatr Radiol* 2019;49(11):1463–75. DOI: 10.1007/s00247-019-04456-8
 21. Zhang M., Jiang W., Li G., Xu C. Ovarian masses in children and adolescents – an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(3):e73–e77.
DOI: 10.1016/j.jpaga.2013.07.007
 22. Schneider D.T., Calaminus G., Wessalowski R. et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;15(21):2357–63. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.038
 23. Сибирская Е.В., Шарков С.М., Шостенко А.В., Медведева А.О. Злокачественные новообразования яичников у детей и подростков. *Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова* 2018;22(5):258–62.
Sibirskaia E.V., Sharkov S.M., Shostenko A.V., Medvedeva A.O. Malignant neoplasms of ovaries in children and adolescents. *Detskaya khirurgiya. Zhurnal im. Yu.F. Isakova* 2018;22(5):258–62. (In Russ.).
 24. Boussios S., Moschetta M., Zarkavelis G. et al. Ovarian sex-cord stromal tumours and small cell tumours: Pathological, genetic and management aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:43–51. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.007
 25. Bessière L., Todeschini A.L., Auguste A. et al. A hot-spot of in-frame duplications activates the oncoprotein AKT1 in juvenile granulosa cell tumors. *E Bio Medicine* 2015;2(5):421–31.
DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.03.002
 26. Durmuş Y., Kılıç Ç., Çakır C. et al. Sertoli–Leydig cell tumor of the ovary: Analysis of a single institution database and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45(7):1311–8.
DOI: 10.1111/jog.13977
 27. Aarestrup J., Trabert B., Ulrich L.G. et al. Childhood overweight, tallness, and growth increase risks of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(1):183–8.
DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0024
 28. McCluggage W.G. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: A review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43(5):420–32.
DOI: 10.1097/PAT.0b013e328348a6e7
 29. Oltmann S.C., Fischer A., Barber R. et al. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: Incidence and relevance. *J Pediatr Surg* 2010;45(1):135–9.
DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.021
 30. Адамьян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М. и др. Особенности диагностики перекрута придатков матки у девочки 15 лет. *Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова* 2019;23(3):154–6.
Adamyan L.V., Sibirskaia E.V., Sharkov S.M. et al. Specific moments in the diagnostics of uterine adnexa torsion in a 15-year old girl. *Detskaya khirurgiya. Zhurnal im. Yu.F. Isakova* 2019;23(3):154–6. (In Russ.).
 31. Адамьян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е., Молчанова О.К. Ошибки в лечении девочек и девушек с новообразованиями яичников. *Проблемы репродукции* 2017;23(5):89–94.
Adamyan L.V., Sibirskaia E.V., Koltunov I.E., Molchanova O.K. The errors of the treatment in girls and young women with ovarian neoplasms. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2017;23(5):89–94. (In Russ.).
 32. Khaja A., Frazier L., Weil B.R. et al. Interdisciplinary management of malignant ovarian tumors in the pediatric and adolescent age group. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2022;35(3):260–4.
DOI: 10.1016/j.jpaga.2021.10.006
 33. Адамьян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Современные проблемы диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек подросткового возраста. *Проблемы репродукции* 2022;28(1):75–80.
Adamyan L.V., Sibirskaia E.V., Korotkova S.A. et al. Modern problems of diagnosis and treatment of pelvic inflammatory diseases in adolescent girls. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2022;28(1):75–80. (In Russ.).
 34. Ye G., Xu T., Liu J. et al. The role of preoperative imaging and tumor markers in predicting malignant ovarian masses in children. *Pediatr Surg Int* 2020;36(3):333–9.
DOI: 10.1007/s00383-019-04591-1
 35. Qazi S.H., Jeelani S.M., Dogar S.A. et al. Approaches to the management of pediatric ovarian masses in the 21st century: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2020;55(3):357–68. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.09.003
 36. Hanafy A.K., Mujtaba B., Yedururi S. et al. Imaging in pediatric ovarian tumors. *Abdom Radiol* 2020;45(2):520–36.
DOI: 10.1007/s00261-019-02316-5
 37. Nisenblat V., Bossuyt P.M., Shaikh R. et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1;2016(5):CD012179.
DOI: 10.1002/14651858.CD012179
 38. Ghafouri-Fard S., Shoorei H., Taheri M. miRNA profile in ovarian cancer. *Exp Mol Pathol* 2020;113:104381.
DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104381
 39. Depoers C., Martin F.A., Nyangoh Timoh K. et al. A preoperative scoring system for adnexal mass in children and adolescents to preserve their future fertility. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019;32(1):57–63.
DOI: 10.1016/j.jpaga.2018.08.009
 40. Siegel M.J. Magnetic resonance imaging of the adolescent female pelvis. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10(2):303–24.
DOI: 10.1016/s1064-9689(01)00004-6

41. Kelleher C.M., Goldstein A.M. Adnexal masses in children and adolescents. Clin Obstet Gynecol 2015;58(1):76–92. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000084
42. Takayasu H., Masumoto K., Tanaka N. et al. A clinical review of ovarian tumors in children and adolescents. Pediatr Surg Int 2020;36(6):701–9. DOI: 10.1007/s00383-020-04660-w
43. Veneris J.T., Mahajan P., Frazier A.L. Contemporary management of ovarian germ cell tumors and remaining controversies. Gynecol Oncol 2020;158(2):467–75. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.007
44. Lawrence A.E., Gonzalez D.O., Fallat M.E. et al. Factors associated with management of pediatric ovarian neoplasms. Pediatrics 2019;144(1):e20182537. DOI: 10.1542/peds.2018-2537
45. Braungart S., CCLG Surgeons Collaborators, Craigie R.J. et al. Operative management of pediatric ovarian tumors and the challenge of fertility-preservation: Results from the UK CCLG Surgeons Cancer Group Nationwide Study. J Pediatr Surg 2020;55(11):2425–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.057
46. Gadducci A., Lanfredini N., Tana R. Menstrual function and childbearing potential after fertility-sparing surgery and platinum-based chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumours. Gynecol Endocrinol 2014;30(7):467–71. DOI: 10.3109/09513590.2014.907262
47. Zanetta G., Bonazzi C., Cantù M. et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. J Clin Oncol 2001;15;19(4):1015–20. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.4.1015
48. Tangir J., Zelterman D., Ma W., Schwartz P.E. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol 2003;101(2):251–7. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02508-5

Вклад авторов

Л.В. Адамян: концепция и дизайн исследования;

Е.В. Сибирская, Л.Г. Пивазян, Д.С. Аветисян, Е.И. Крылова: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;

Е.А. Зарова, В.А. Тарлакян: сбор и обработка материала, написание статьи.

Authors' contributions

L.V. Adamyan: study concept and design;

E.V. Sibirskaya, L.G. Pivazyanyan, D.S. Avetisyan, E.I. Krylova: study concept and design, editing the article;

E.A. Zarova, V.A. Tarlakyanyan: collection and processing of material, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Сибирская / E.V. Sibirskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

Е.А. Зарова / E.A. Zarova: <https://orcid.org/0000-0003-4693-6886>

Л.В. Адамян / L.V. Adamyan: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>

Л.Г. Пивазян / L.G. Pivazyanyan: <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>

Д.С. Аветисян / D.S. Avetisyan: <https://orcid.org/0000-0002-3750-7054>

В.А. Тарлакян / V.A. Tarlakyanyan: <https://orcid.org/0009-0003-5302-3097>

Е.И. Крылова / E.I. Krylova: <https://orcid.org/0000-0002-0220-0474>

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: 15.11.2023. Принята к публикации: 21.01.2024. Опубликовано онлайн: 23.07.2024.

Article submitted: 15.11.2023. Accepted for publication: 21.01.2024. Published online: 23.07.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-134-143>



Фоновые и предраковые заболевания эндометрия на фоне беременности

А.Л. Чернышова^{1, 2}, О.С. Диль^{1, 2}, А.А. Черняков^{1, 2}, Ю.М. Трущук², В.А. Антипов¹,
Я.И. Архипова³, А.Е. Чернышова⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

³ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru;
Александр Алексеевич Черняков a.cherniackow@yandex.ru

В статье представлен анализ современного состояния проблемы фоновых и предраковых заболеваний эндометрия. Отражены вопросы этиологии и патогенеза данных состояний, а также особенности и сложности их диагностики, лечения и течения у больных на фоне беременности. Представлен опыт НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН в лечении данных патологий, а также клинические случаи, которые наглядно демонстрируют возможность успешного лечения как эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии, так и начального рака тела матки. Следует отметить достаточно хорошие результаты лечения, а также целесообразность тщательного динамического наблюдения за данной категорией больных и возможность коллегиального принятия решений при определении тактики лечения на всех этапах проводимой терапии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, беременность, диагностика, лечение, прогноз

Для цитирования: Чернышова А.Л., Диль О.С., Черняков А.А. и др. Фоновые и предраковые заболевания эндометрия на фоне беременности. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):134–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-134-143>

Background and precancerous diseases of the endometrium during pregnancy

A.L. Chernyshova^{1, 2}, O.S. Dil^{1, 2}, A.A. Chernyakov^{1, 2}, Yu.M. Truschuk², V.A. Antipov¹, Ya.I. Arkhipova³, A.E. Chernyshova⁴

¹E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

²Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

⁴Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Alena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru;
Aleksandr Alekseevich Chernyakov a.cherniackow@yandex.ru

The article presents an analysis of the current state of the problem of background and precancerous diseases of the endometrium. The issues of etiology and pathogenesis of these conditions are reflected, as well as the features and difficulties of diagnosis, treatment and course in patients with pregnancy are presented. The experience of the Tomsk Oncology Research Institute in the treatment of this pathology is presented, as well as clinical cases that clearly demonstrate the possibility of successful treatment of both endometrioid intraepithelial neoplasia and initial uterine body cancer. It should be noted that the results of treatment of this category of patients are quite good, as well as the expediency of careful dynamic monitoring of this category of patients and the possibility of collegial decision-making in determining treatment tactics at all stages of therapy.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, pregnancy, diagnosis, treatment, prognosis

For citation: Chernyshova A.L., Dil O.S., Chernyakov A.A. et al. Background and precancerous diseases of the endometrium during pregnancy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(2): 134–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-134-143>

По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время ожидается рост заболеваемости гиперпластическими процессами и раком тела матки (РТМ), прежде всего из-за распространенности среди женского населения ожирения и откладывания деторождения до позднего репродуктивного возраста. Метаболический синдром и отсутствие родов в анамнезе являются основными факторами риска развития РТМ.

В большинстве случаев гиперпластические изменения в эндометрии диагностируют у женщин в возрасте 39–70 лет. Примерно 80 % случаев приходится на перименопаузальный возраст, около 15 % – на пременопаузальный, и около 5 % заболевших составляют женщины моложе 40 лет [1]. Предшественником эндометриоидной аденокарциномы эндометрия, как правило, является атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), которой, в свою очередь, предшествует гиперплазия эндометрия (ГЭ) без атипии [2]. Если рассматривать гистологическую картину, то ГЭ в сравнении со здоровым эндометрием представляет собой аномальную пролиферацию эндометриальных желез с преобладанием железистого компонента над стромальным без признаков инвазии стромы эндометрия [2, 3]. Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования ткани, полученной путем биопсии эндометрия. В настоящее время используется система классификации Всемирной организации здравоохранения 2014 г., которая различает ГЭ без атипии (доброкачественную ГЭ) и ГЭ с атипией (эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (ЭИН)) [3].

Гиперплазия эндометрия без атипии является доброкачественным поражением, вызванным чрезмерным воздействием эстрогенов в условиях относительной недостаточности прогестерона. При восстановлении достаточного уровня прогестерона в результате терапии прогестагенами гиперпластические изменения, как правило, регрессируют до нормального здорового эндометрия [4]. Доброкачественная ГЭ увеличивает риск развития рака эндометрия (РЭ) в 4 раза, однако ввиду ее довольно низкой скорости прогрессирования в большинстве случаев возможно полное излечение с помощью гормональной терапии [4, 5].

Многочисленные исследования доказывают эффективность прогестагенов для лечения как доброкачественной ГЭ, так и АГЭ [5]. Поступление прогестина активирует рецепторы прогестерона, что приводит к децидуализации стромы эндометрия и в дальнейшем к истончению эндометрия [6]. Для женщин, которые

хотят сохранить фертильность, назначение прогестина является терапией выбора.

Для лечения ГЭ можно использовать как местные внутриматочные препараты (левоноргестрел-высвобождающую внутриматочную систему (ЛНГ-ВМС)), так и непрерывные пероральные прогестагены для женщин, отказавшихся от ЛНГ-ВМС или имеющих противопоказания к установке спирали.

Согласно современным рекомендациям британской Королевской коллегии акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG), не рекомендуется назначение циклических прогестагенов [7]. Для полноценного регресса ГЭ лечение должно длиться не менее 6 мес. После окончания лечения рекомендуется динамическое наблюдение за состоянием эндометрия при помощи биопсии эндометрия с интервалом в 6 мес, при этом необходимо получить 2 последовательных 6-месячных отрицательных гистологических заключения. Пациенткам с индексом массы тела (ИМТ) >35, лечившимся пероральными прогестинами, рекомендуется ежегодное наблюдение ввиду более высокого риска рецидива. При появлении клинического симптома в виде аномального маточного кровотечения следует проводить тщательное динамическое наблюдение и ультразвуковой контроль состояния эндометрия каждые 2 мес [8]. Необходимо отметить, что хирургическое лечение не является методом выбора 1-й линии терапии у пациенток с доброкачественной ГЭ, так как консервативное лечение имеет достаточно высокий уровень полного ответа у этой категории больных.

При ГЭ с атипией (ЭИН) преобладание железистого компонента над стромальным увеличивается еще больше, чем при доброкачественной атипии [9]. Наблюдаются дезорганизация желез с выпячиванием просвета, клеточными митозами, цитологическая атипия, проявляющаяся более выраженным увеличением ядер с выраженными базофильными ядрышками. ЭИН имеет более высокий риск прогрессирования в инвазивный рак – до 27,5 % при отсутствии своевременного полноценного лечения [10]. Кроме того, по данным литературы, при АГЭ отмечается высокая вероятность сосуществующей злокачественности, составляющая 43 % случаев [9, 10]. Окончательным и радикальным методом лечения ЭИН для пациенток, не имеющих репродуктивных намерений и медицинских противопоказаний к операции, остается тотальная экстрасфасциальная гистерэктомия и двусторонняя аднексэктомия. Предпочтение

отдается лапароскопическому доступу, а рутинная лимфаденопатия явных преимуществ не дает [11].

Различение АГЭ и эндометриоидной карциномы эндометрия низкой степени злокачественности чрезвычайно затруднено, так как эндометриоидные карциномы обычно возникают на фоне гиперплазии, потому эти новообразования часто сосуществуют. Злокачественное прогрессирование подтверждается микроскопически, когда отдельные железы теряют целостность, что приводит к их слиянию и решетчатому росту [11, 12]. Минимальная степень такого роста, необходимая для подтверждения диагноза злокачественного новообразования, не была установлена при произвольном пороге, составляющем 2 мм.

Начальный РТМ чаще всего диагностируется на ранней стадии, поскольку возникающие симптомы (наиболее часто — аномальное маточное кровотечение) заставляют женщин обращаться за медицинской помощью. Стандартное лечение начального РТМ включает тотальную гистерэктомию (абдоминальную, лапароскопическую или роботизированную), двустороннюю сальпингоовариэктомию и оценку лимфатических узлов, которая в настоящее время рассматривается в аспекте детекции сигнальных лимфатических узлов [13, 14].

Хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками является высокоэффективным при АГЭ и эндометриоидной аденокарциноме IA стадии по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO) и высокой степени дифференцировки (G_1), с общей выживаемостью >95 % у пациенток без репродуктивных намерений.

Для больных, намеренных сохранить репродуктивную функцию, разработаны клинические рекомендации и внедрено высокоэффективное лечение с сохранением фертильности при предраковой патологии эндометрия (ЭИН) и ранней стадии эндометриоидной аденокарциномы эндометрия без инвазии в миометрий, заключающееся в сохранении матки и придатков.

В настоящее время консервативный подход к лечению данной категории больных стал общепринятым. Однако необходимо отметить, что разработанные современные рекомендации в основном базируются на ретроспективных исследованиях с различными протоколами терапии и несхожими онкологическими и репродуктивными результатами. В связи с этим мы проанализировали имеющиеся источники литературы и постарались обобщить подходы к лечению пациенток, сохранивших репродуктивные намерения в репродуктивном возрасте.

Консервативное лечение у женщин, страдающих РТМ и ЭИН, имеет высокий риск персистенции и рецидива [15]. При этом назначение прогестина, согласно результатам исследований различных стратегий

и протоколов, представляет собой основной вариант лечения [16]. Механизм действия прогестина по подавлению роста злокачественно измененного эндометрия заключается в подавлении рецепторов эстрогена, активации ферментов метаболизма эстрогена и регуляции клеточного цикла циклинзависимой киназой (CDK). Необходимо отметить, что прогестин повышает экспрессию p27 (ингибитора комплекса циклин E-CDK2), что, в свою очередь, способствует подавлению клеточного цикла [15, 16].

Для доставки прогестагенов существует 2 основных способа: ЛНГ-ВМС и системная гормональная терапия, основанная на пероральных прогестинах (мегестрол и медроксипрогестерон). Внутриматочные системы предпочтительнее, так как обеспечивают более высокую локальную концентрацию прогестина, чем пероральный путь, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с системным введением прогестагенов, таких как увеличение массы тела и нерегулярные вагинальные кровотечения [17]. Это обстоятельство существенно повышает комплаентность пациенток, а также способствует более высокой скорости разрешения заболевания [18]. Повышение эффективности лечения может быть связано с более высокой локальной концентрацией прогестагенов в эндометрии, достигнутой с помощью ЛНГ-ВМС.

Тем не менее имеющиеся данные об использовании ЛНГ-ВМС в качестве средства для сохранения фертильности при АГЭ и начальном РТМ неоднозначны: частота полного ответа варьирует от 37,1 до 100 %, а среднее время достижения полного ответа составляет 9,8 мес [18, 19]. С.С. Gunderson и соавт. (2019) опубликовали результаты исследования с включением 391 пациентки, получившей лечение пероральными прогестинами или ЛНГ-ВМС. Из них у 111 пациенток была верифицирована АГЭ, у 280 — начальный РТМ. Средний возраст больных в исследовании составил 31,7 года. В ходе исследования полный ответ был получен более чем у половины пациенток, при этом статистически значимой разницы между эффективностью применения пероральных препаратов и ЛНГ-ВМС получено не было. Важно отметить, что при стратификации по типу заболевания частота полного ответа на гормонотерапию была выше у женщин с АГЭ по сравнению с больными, страдающими РТМ. Рецидивы заболевания чаще встречались в когорте пациенток с карциномой, чем в группе пациенток с гиперплазией. Кроме того, по имеющимся данным о репродуктивных результатах, 36,2 % женщин забеременели хотя бы 1 раз, и связи между частотой беременности и вариантом заболевания определено не было, так же как не было установлено связи между частотой беременности и способом зачатия (вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) или естественное зачатие). Во всех случаях беременности были рождены здоровые дети [17–19].

Существует ряд исследований, посвященных терапии комбинацией прогестагенов и других препаратов, таких как агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), ингибиторы ароматазы [20]. А.И. Pashov и соавт. (2012) представили результаты органосохраняющего лечения 24 пациенток репродуктивного возраста с АГЭ или ранними стадиями РТМ. Терапия АГЭ заключалась в 6 инъекциях аГнРГ с интервалом в 4 нед, ЛНГ-ВМС вводили после 3-й инъекции лейпрорелина ацетата на период не менее 6 мес. Терапия раннего РТМ G₁ включала 9 инъекций аГнРГ с аналогичным интервалом введения спирали, которую, в свою очередь, устанавливали на период как минимум 12 мес. Из 24 женщин реализовали репродуктивную функцию лишь 3, о причинах отсутствия беременности у остальных пациенток данных нет [20].

Применение комбинации аГнРГ и ЛНГ-ВМС также представлено О.В. Novikova и соавт. (2021) в ретроспективном исследовании, которое описывает онкологические и репродуктивные результаты 418 пациенток с АГЭ ($n = 228$) и РЭ ($n = 190$) в возрасте 19–46 лет. Общая частота полного ответа у больных с АГЭ и РЭ составила 96 и 88 % соответственно. Были сделаны выводы о том, что при АГЭ по частоте полного ответа схема терапии с использованием пероральных прогестинов уступала схемам с ЛНГ-ВМС: полный ответ составил 87 % против 95–100 % соответственно. При РЭ наилучший результат – полный ответ 96 % – был получен при лечении по следующей схеме: ЛНГ-ВМС + аГнРГ + 3 отдельных диагностических выскабливания. Попытки зачатия предпринимали 68 % пациенток, из них 38 % – с использованием ВРТ, всего родили 97 (42 %) пациенток. Частота рецидива в группах больных с АГЭ и РЭ составила 26 и 36 % соответственно [21].

Важно отметить, что частота рецидива у пациенток, не родивших после лечения, была выше, чем у родивших. У тех пациенток, которые решили отложить беременность и в качестве поддерживающей терапии применяли ЛНГ-ВМС, отмечались более высокие показатели безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками, не получавшими поддерживающую терапию. При сравнении безрецидивной выживаемости в группе пациенток, воспользовавшихся ВРТ, и группе пациенток, у которых беременность была естественной, статистически значимой разницы в показателях получено не было. После родов на радикальную гистерэктомию согласились лишь 11 пациенток, несмотря на настоятельные рекомендации данной операции и объясненные риски. Пациенткам, отказавшимся от адъювантной гистерэктомии после родов и не планировавшим повторную беременность, в качестве поддерживающей терапии была рекомендована установка ЛНГ-ВМС. У пациенток, согласившихся на установку ЛНГ-ВМС, в период наблюдения подтвержденных рецидивов не было отмечено.

Таким образом, аГнРГ в сочетании с ЛНГ-ВМС продемонстрировали удовлетворительные результаты лечения АГЭ и раннего РЭ, а рекомендованная после лечения в качестве поддерживающей терапии установка ЛНГ-ВМС – лучшие показатели безрецидивной выживаемости [22].

На основании множественных исследований рекомендации RUSSCO признали сочетание ЛНГ-ВМС с аГнРГ предпочтительным вариантом лечения неинвазивного РЭ IA стадии и высокой степени дифференцировки (G₁), а установку ЛНГ-ВМС – предпочтительным вариантом профилактики рецидивов для женщин, решивших отложить планирование беременности.

Недавний метаанализ J. Chae-Kim и соавт. (2021), посвященный сравнению 2 методов лечения, а именно комбинации прогестин + метформин и терапии прогестагеном в монорежиме, выявил более низкую частоту рецидивов у пациенток, получавших как прогестины, так и метформин, нежели у пациенток, получавших только прогестины. Однако показатели частоты ремиссии, клинической беременности и живорождения не различались. Исследование включало 621 пациентку с диагнозом АГЭ или раннего РЭ, желающую сохранить фертильность. Среди них комбинированную терапию получала 241 (38,8 %) пациентка, а монотерапию – 380 (61,2 %). Группы были сформированы таким образом, что различий по возрасту и ИМТ не наблюдалось: в группе комбинированной терапии средние показатели составили 33,8 года и 31,9 кг/м², в группе монотерапии прогестином – 34,6 года и 27,5 кг/м². Более низкая частота рецидивов была зафиксирована в группе комбинированного лечения, однако показатели частоты ремиссии достоверно не различались. Статистически значимых различий по репродуктивным данным получено не было: частота наступления беременности и уровень рождаемости в группах существенно не различались [22]. Отмечено, что комбинированная терапия прогестином и метформином была ассоциирована с меньшей частотой живорождения, однако различия были статистически слабо значимы, что указывает на необходимость дальнейших исследований. Основываясь на имеющихся данных, сложно сказать, повлияло ли добавление метформина на склонность к бесплодию или развитию иной патологии, которая могла способствовать бесплодию. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимального времени отмены комбинированной терапии до наступления беременности.

Метаанализ Н.Н. Cho и соавт. (2018) также подтвердил лучшие результаты при добавлении метформина к консервативной терапии при РТМ: оно продлевало общую выживаемость и снижало риск рецидива рака [23]. Отбор исследований был скорректирован с учетом различных клинико-патологических

факторов, кроме того, роль метформина специально оценивалась у больных сахарным диабетом. Как известно, больные сахарным диабетом подвержены более высокому риску развития РТМ, но значимого защитного действия метформина в отношении РТМ по сравнению с другой противодиабетической терапией получено не было. Однако нельзя исключить, что защитные эффекты метформина могут иметь зависимость от продолжительности приема и дозы. Из-за ретроспективного характера исследований могли быть допущены методологические ошибки, что влияет на уровень доказательности. Кроме того, нельзя было определить, принимали ли пациентки какие-либо противодиабетические препараты до назначения метформина [23].

Иные выводы при сравнении комбинированного лечения и монотерапии были получены в метаанализе А. Prodromidou и соавт. (2021), по результатам которого не было обнаружено различий в частоте полного и частичного ответа при добавлении метформина к терапии прогестинами у больных РТМ, желающих сохранить репродуктивную функцию [24].

Противоречивые результаты могут зависеть от типа прогестагена и пути его введения. В ретроспективном исследовании, проведенном К. Matsuo и соавт. (2020), пациентки с АГЭ были разделены на группы, получающие пероральные и внутриматочные прогестины с метформином или без него. В группе пациенток, которым была установлена ЛНГ-ВМС, средний возраст и ИМТ больных составили 35 лет и 39,9 кг/м², а в группе приема перорального прогестина — 36 лет и 37,7 кг/м². Согласно результатам, самая высокая частота полного ответа наблюдалась в группе женщин, получавших ЛНГ-ВМС и метформин [25]. Основываясь на этих результатах, можно предположить, что один путь введения метформина и пероральных прогестинов влияет на метаболизм метформина. Также возможно опосредованное конкурентное действие прогестинов против метформина посредством увеличения массы тела и увеличения содержания воспалительных цитокинов. Подводя итоги, можно прийти к выводу, что в популяции женщин с ожирением одновременный прием метформина может положительно влиять на результаты лечения при способе доставки прогестинов с помощью внутриматочной спирали.

Что касается противоопухолевого действия метформина, то в основном он малоизучен. Хорошо известно, что метформин воздействует на факторы риска развития АГЭ и РТМ, такие как сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность [26]. Метформин сокращает экспрессию рецепторов эстрогена и повышает экспрессию рецепторов прогестерона, оказывая тем самым влияние на процессы роста и дифференцировки эндометрия [27]. Следовательно, метформин усиливает угнетающее действие прогестерона на раз-

растание клеток эндометрия, подавляя у раковых клеток при терапии прогестинами элементы резистентности к прогестерону, обусловленной снижением экспрессии рецепторов прогестерона. Другими эффектами метформина являются ингибирование субпопуляции раковых стволовых клеток в случаях интраэпителиальной неоплазии [26, 27] и предотвращение превращения эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки. Метформин оказывает свое влияние на опухолевые клетки прежде всего через аденозин-5'-монофосфат-активируемую протеинкиназу и фосфоинозитид-3-киназу/протеинкиназу В/мишень рапамицина млекопитающих сигнальных путей рапамицина [28].

Примечателен и тот факт, что молекулярные мишени метформина аналогичны мишеням современных лекарств, таких как сорафениб и эверолимус, применяющихся для лечения прогрессирующих заболеваний [28]. Эти предварительные данные предполагают возможность сохранения фертильности у пациенток с РТМ G₂, открывая путь для применения этого метода лечения у большего числа фертильных женщин. Однако эти результаты должны быть подтверждены в большей популяции пациенток, чтобы считаться надежными.

Другими маркерами, потенциально определяющими переход на альтернативную терапию из-за их более высокой распространенности у нереспондеров, были высокая экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 и низкая экспрессия супрессора опухоли DKK3 в начале исследования [29]. На основании имеющихся данных Европейское общество гинекологической онкологии (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) в своих недавно опубликованных рекомендациях признало удовлетворительную частоту наступления беременности и низкую частоту рецидивов, связанных с ЛНГ-ВМС в сочетании с аГнРГ или прогестином, что позволяет использовать ЛНГ-ВМС в качестве лечения РТМ и АГЭ [29, 30].

Однако поскольку число случаев было низким и сообщалось о различных попытках из большого числа учреждений, эффективность или стандартный протокол, включая периоды лечения прогестиновой терапией, еще предстоит установить. Кроме того, об исходах беременности не сообщалось должным образом, поскольку большинство предыдущих исследований были сосредоточены на онкологических исходах терапии прогестинами, а периоды наблюдения были относительно короткими.

Таким образом, прогестиновая терапия является наиболее широко используемым подходом к лечению АГЭ и начального неинвазивного РТМ у пациенток, желающих сохранить фертильность. Однако, несмотря на то что вывод об эффективности и безопасности консервативной терапии сделан с учетом имеющихся удовлетворительных показателей частоты полного

ответа, наступления беременности и рождения живых детей, большинство доказательств основаны на ретроспективных исследованиях, которые могут иметь искажения и ошибочные отборы. Тем не менее в настоящее время гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией по-прежнему настоятельно рекомендуется в руководствах RUSSCO и ESGO в качестве терапии 1-й линии. Методы органосохраняющего лечения различны между исследованиями, так, наилучшие онкологические результаты были отмечены у больных, получающих внутриматочные прогестины, однако схемы назначения, сроки наблюдения, частота проведения диагностических биопсий, характеристики пациенток были различны, что может вносить разногласия в полученные результаты. Основываясь на показателях частичного и полного ответа, продолжительности безрецидивного периода, можно заключить, что прогестины более эффективны в терапии АГЭ, нежели РТМ, но не стоит забывать, что гистологическая дифференцировка АГЭ и начального РТМ довольно сложна, здесь имеет значение опыт гистолога и то, насколько скрупулезно были осмотрены морфологические образцы, так как фокусы РТМ могут не попасть в исследуемую область. Помимо того, существуют данные исследований, в которых анализировались комбинации прогестинотерапии с другими препаратами, такими как метформин, аГнРГ, ингибиторы ароматазы, что, в свою очередь, дает почву для создания, возможно, нового подхода к терапии с сохранением фертильности, поэтому должны быть реализованы соответствующие планы проспективных исследований с соответствующими размерами выборки. Также были сделаны предпосылки для расширения показаний к органосохраняющему лечению, а именно возможного добавления в критерии отбора пациенток с эндометриоидной аденокарциномой G₂ степени дифференцировки, однако выборка была столь небольшой, что трудно сказать о достоверности исходов лечения, поэтому необходимы дополнительные долгосрочные исследования.

Следует помнить, что любое органосохраняющее лечение потенциально может иметь худшие онкологические результаты из-за персистенции или рецидива заболевания. Следовательно, соблюдение тщательного наблюдения является обязательным. Интересны утверждения о существовании маркеров резистентности к терапии и, соответственно, ожидаемого худшего прогноза, что говорит о том, что необходим более обстоятельный отбор кандидаток для консервативной терапии.

Вероятность рецидива никогда не будет исключена, и скорость его выявления имеет первостепенное значение для дальнейшего прогноза. В связи с этим доказано, что назначение поддерживающей гормональной терапии или реализация репродуктивных

намерений в кратчайшие сроки после полного ответа на терапию снижают частоту рецидивов. Для пациентки рецидив снижает ее шанс на зачатие на 80 % [29, 30]. В недавнем исследовании были определены факторы, положительно влияющие на успешную беременность после терапии, сохраняющей фертильность, и сделаны выводы, что беременность может обезопасить эндометрий от рецидива, а применение ВРТ не оказывает пагубного влияния на онкологические результаты. Для подтверждения этих выводов необходимо исследование на большой когорте пациенток.

Наконец, после благополучного деторождения, или по истечении возраста, когда планирование беременности уже неактуально, или в случае рецидива рекомендуется гистерэктомия. Важно, что повторное консервативное лечение возможно только в тщательно отобранных случаях под строгим наблюдением. В ряде исследований продемонстрированы удовлетворительные онкологические исходы и репродуктивные показатели после лечения рецидивов с сохранением фертильности [31–33]. Несмотря на это, требуется осторожность, поскольку данные основаны на небольшой когорте пациенток, подвергшихся такому лечению, и даже эти случаи показали не столь радужную оценку частоты рецидивов и 5-летней безрецидивной выживаемости. В будущем необходимы более однородные, многоцентровые исследования, чтобы сформировать подходящие критерии отбора, возможного персонализированного подхода к лечению и последующему наблюдению за пациентками с диагнозом АГЭ или РТМ, желающими сохранить фертильность [34, 35].

В Научно-исследовательском институте (НИИ) онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук накоплен достаточно большой опыт консервативного лечения АГЭ и начального РЭ у пациенток репродуктивного возраста. Данные по числу пролеченных больных, особенностям наблюдения, онкологическим и репродуктивным результатам представлены в таблице.

Согласно нашим наблюдениям, результаты лечения практически не отличаются от данных литературы. Из 18 пациенток с АГЭ и 36 пациенток с РТМ G₁ беременности наступили у 12 и 20 пациенток соответственно. Прерывание беременности по различным причинам было зафиксировано у 5 пациенток. Медиана срока наблюдения в настоящее время составила 49,2 и 42,5 мес при АГЭ и РТМ соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что на хирургическое лечение после успешного родоразрешения согласились лишь 4 пациентки, остальные настаивали на дальнейшем динамическом наблюдении.

Приводим клинические примеры консервативной терапии больных АГЭ и РТМ G₁.

Особенности проведения и эффективность лечения больных атипической гиперплазией эндометрия и начальным раком тела матки
Features and effectiveness of treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer

Показатель Parameter	Атипическая гиперплазия эндометрия Atypical endometrial hyperplasia	Начальный рак эндометрия G ₁ Early endometrial cancer G ₁
Число пациенток, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	18	27
Средний возраст, лет Mean age, years	35,0 ± 5,7	36,6 ± 5,1
Медиана срока наблюдения, мес Median follow-up period, months	49,2 ± 6,2	42,5 ± 7,3
Рецидив заболевания, <i>n</i> Relapse of the disease, <i>n</i>	5	11
Повторное лечение заболевания, <i>n</i> Re-treatment of the disease, <i>n</i>	5	10
Беременности, <i>n</i> : Pregnancies, <i>n</i> :	12	20
спонтанные spontaneous	9	16
с применением вспомогательных репродуктивных технологий using assisted reproductive technologies	3	4
повторные repeated	0	2
Проведение токолитической терапии во время беременности, <i>n</i> Tocolytic therapy during pregnancy, <i>n</i>	4	6
Масса тела новорожденных, г Body weight of newborns, g	2900 ± 270	3100 ± 309
Оценка по шкале Апгар Apgar score	8	8
Срок родоразрешения, нед Delivery time, weeks	37,5 ± 7,2	38,1 ± 4,1
Прерывание беременности, <i>n</i> Abortion, <i>n</i>	2	3
Динамическое наблюдение после родоразрешения, <i>n</i> : Dynamic observation after delivery, <i>n</i> :		
хирургическое лечение surgical treatment	0	4
отказ от хирургического лечения refusal of surgical treatment	12	16

Клинический случай 1

Пациентка А., 36 лет, с диагнозом АГЭ обратилась к врачу-онкогинекологу НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук по направлению акушера-гинеколога. После пересмотра морфологических препаратов гистологическое заключение звучало следующим образом: диффузная железисто-кистозная гиперплазия эндометрия с фокусами ЭИН (АГЭ). По данным анамнеза, у пациентки в течение 9 мес отмечались периодические межменструальные мажущие кровянистые выделения из половых путей. Гинекологический паритет: беремен-

ностей — 2, роды — 1, аборт — 1. Гормональную терапию не принимала, гинекологические заболевания: хронический аднексит. В связи с тем что пациентка сохраняла репродуктивные намерения, принято решение о выборе консервативной тактики лечения: пациентке установлена ЛНГ-ВМС «Мирена», назначен препарат Люкрин Депо, период лечения составил 6 мес. Динамическое наблюдение проводилось с интервалом 2 мес. Через 1 мес после окончания лечения пациентке проведена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием с целью контроля и оценки эффективности лечения. Гистологическое заключение: эндометрий средней секретор-

ной фазы цикла, без патологических изменений. Пациентке даны рекомендации по наблюдению с периодичностью 1 раз в 3 мес. Через 8 мес после окончания лечения при контрольном обследовании отмечена беременность малого срока. Дальнейшее наблюдение проводилось совместно с врачом акушером-гинекологом женской консультации по месту жительства. Беременность протекала без осложнений, на сроке 39 нед родилась доношенная девочка (масса тела при рождении — 3200 г, оценка по шкале Апгар — 7–9 баллов). В настоящее время период наблюдения составляет 4 года, ребенок растет и развивается согласно возрасту. Пациентка находится на динамическом наблюдении, данные, указывающие на патологию эндометрия, отсутствуют.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 33 лет, обратилась в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук с диагнозом «полипоз эндометрия с фокусом высокодифференцированной аденокарциномы в одном из полипов». Пересмотр морфологических препаратов в отделении патоморфологии НИИ онкологии подтвердил данное заключение. С учетом настойчивого желания пациентки сохранить репродуктивную функцию принято решение о целесообразности назначения консервативной терапии, в связи с чем пациентке установлена ЛНГ-ВМС «Мирена», назначен препарат Люкрин Депо, период лечения составил 9 мес. После окончания лечения проведена контрольная гистероскопия. Морфологическое заключение: эндометрий фазы пролиферации с единичным фокусом ЭИН. С пациенткой была проведена беседа о возможных последствиях и рисках продолжения консервативной терапии, однако она продолжала настаивать на органосохраняющем лечении. Назначена терапия, аналогичная прежней, на срок 6 мес. После повторного лечения вновь проведена

контрольная гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, получено гистологическое заключение: эндометрий секреторной фазы без патологических изменений. Пациентка находилась на динамическом наблюдении, через 11 мес после окончания лечения зафиксирована беременность малого срока. К сожалению, на сроке 9 нед при ультразвуковом исследовании было выявлено, что беременность не развивается, в связи с чем далее проведено выскабливание полости матки. С целью поиска причины замершей беременности пациентка прошла обследование на наличие TORCH-инфекций, выполнен иммуноферментный анализ. Получен положительный анализ на цитомегаловирусную инфекцию, проведена соответствующая противовирусная терапия. Через 9 мес после выскабливания по поводу замершей беременности у пациентки вновь диагностирована беременность. На этот раз беременность протекала без осложнений, и в срок 38 нед пациентка самостоятельно родила здоровую девочку с массой тела 3100 г и оценкой 8–9 баллов по шкале Апгар. При обследовании новорожденного ребенка каких-либо отклонений и особенностей не обнаружено. Через 2 года пациентка вновь забеременела и родила здорового мальчика. В настоящее время период наблюдения составил 62 мес после окончания лечения. При контрольном обследовании в НИИ онкологии патологических изменений органов малого таза не выявлено. Оба ребенка в настоящее время растут и развиваются согласно возрасту.

Таким образом, представленные клинические случаи наглядно демонстрируют возможность успешного лечения как ЭИН, так и начального РТМ. Следует отметить необходимость тщательного динамического наблюдения за данной категорией больных и возможность коллегиального принятия решений при определении тактики лечения на всех этапах проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R. et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001;83(2): 388–93. DOI: 10.1006/gyno.2001.6434
2. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
3. 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. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
4. Setiawan V.W., Yang H., Pike M. et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013;31(20):2607–18. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.2596
5. Brinton L.A., Felix A.S., McMeekin D.S. et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013;129(2):277–84. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.02.023
6. Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S. et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2022;306(2):407–21. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5
7. Gunderson C.C., Fader A.N., Carson K.A., Bristow R.E. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):477–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003
8. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12. DOI: 1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cncr2820560233>3.0.co;2-x
9. Lacey J.V.Jr., Chia V.M., Rush B.B. et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy

- from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer* 2012;131:1921–9. DOI: 10.1002/ijc.27457
10. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010;28(5):788–92.
 11. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1160–75. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826bb121
 12. Reed S.D., Voigt L.F., Newton K.M. et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):655–62.
 13. Montz F.J., Bristow R.E., Bovicelli A. et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):651–7.
 14. Dhar K.K., Needhi Rajan T., Koslowski M., Woolas R.P. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;97(3):924–7.
 15. McCawley G.M., Ferriss J.S., Geffel D. et al. Cancer in obese women: Potential protective impact of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2009;208(6):1093–8.
 16. Alonso S., Castellanos T., Lapuente F., Chiva L. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: a review of the literature. *Ecancermedalscience* 2015;9:505.
 17. Wildemeersch D., Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1297–8.
 18. Gunderson C.C., Fader A.N., Carson K.A., Bristow R.E. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):477–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003
 19. Чернышева А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия. *Российский онкологический журнал* 2005;(3):22–5. Chernysheva A.L., Kolomiets L.A., Kritskaya N.G., Sukhodolo I.V. Prognostic criteria of oncological risk in endometrial proliferative processes. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2005;(3):22–5. (In Russ.).
 20. Pashov A.I., Tskhay V.B., Ionouchene S.V. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: A pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:559–61. DOI: 10.3109/09513590.2011.649813
 21. Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A. et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;161:152–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.001
 22. Chae-Kim J., Garg G., Gavrilova-Jordan L. et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:1499–505. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002699
 23. Cho H.H., Kim M.R., Kim J.H. Outpatient multimodality management of large submucosal myomas using transvaginal radiofrequency myolysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:1049–54. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.04.019.
 24. Prodromidou A., Lekka S., Fotiou A. et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50:102164. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102164.
 25. Matsuo K., Mandelbaum R.S., Ciccone M. et al. Route-Specific association of progestin therapy and concurrent metformin use in obese women with complex atypical hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1–9. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001362
 26. Abu Hashim H., Ghayaty E., El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):469–78.
 27. Fan Z., Li H., Hu R. et al. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage Ia endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:385–93. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001164
 28. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine* 2017;96:e8034. DOI: 10.1097/MD.00000000000008034
 29. 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 volume of surgical treatment in patients with cervical cancer (the role of sentinel lymph node research). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2016;62(6):807–11. (In Russ.).
 30. 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
 31. Кухарев Д.Ю., Савицкая В.М., Кострова Е.В. и др. Особенности течения беременности при дисплазии шейки матки. Определение значимых факторов риска. *Молодой ученый* 2018;14(200):133, 134. Доступно по: <https://moluch.ru/archive/200/49200/>. Kухarev D.Yu., Savitskaya V.M., Kostrova E.V. et al. Features of the course of pregnancy with cervical dysplasia. Identification of significant risk factors. *Molodoy uchenyy = Young Scientist* 2018;14(200):133, 134. Available at: <https://moluch.ru/archive/200/49200/>. (In Russ.).
 32. Suchonska B., Gajewska M., Madej A., Wielgoś M. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Indian J Cancer* 2020;57(1):31–5. DOI: 10.4103/ijc.IJC_403_18
 33. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN 2–3/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных. *Акушерство и гинекология* 2011;(5):68–73. Korolenkova L.I., Bryuzgin V.V., Bryuzgin V.V. Severe cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2–3/pre-invasive cancer) and cervical microcarcinoma in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2011;(5):68–73. (In Russ.).
 34. Tirone N.R., Campos C.G., Ferreira K.J.A. et al. Pathways of IFN- α activation in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2021;43(9):682–9. DOI: 10.1055/s-0041-1735301
 35. Яковлева О.В., Глухова Т.Н., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. Беременность и цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019;15(1):19–23. Yakovleva O.V., Glukhova T.N., Rogozhina I.E., Skupova I.N. Pregnancy and cervical intraepithelial neoplasia of the cervix (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Scientific and Medical Journal* 2019;15(1):19–23. (In Russ.).

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: формулировка концепции и написание статьи, внесение критически ценных замечаний;
О.С. Диль: анализ данных литературы, написание статьи;
А.А. Черняков: работа с иностранной литературой, подбор материала и его обработка;
Ю.М. Трушук: написание статьи, курация пациенток;
В.А. Антипов: написание статьи;
А.Е. Чернышова: работа с иностранной литературой;
Я.И. Архипова: курация пациенток, подбор материала и его обработка.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: formulating the concept and writing the article, making critical comments;
O.S. Dil: literature data analysis, writing the article;
A.A. Chernyakov: work with foreign literature, selection of material and its processing;
Yu.M. Truschuk: writing the article, supervision of patients;
V.A. Antipov: writing the article;
A.E. Chernyshova: work with foreign literature;
Ya.A. Arkhipova: supervision of patients, selection of material and its processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>
В.А. Антипов / V.A. Antipov: <https://orcid.org/0000-0003-3522>
О.С. Диль / O.S. Dil: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>
А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>
Ю.М. Трушук / Yu.M. Truschuk: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>

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. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patients signed written informed consent to the publication of their data.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.