

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Улучшение результатов лечения пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с помощью неоадъювантной двойной блокады HER2 и постнеоадъювантной таргетной терапии резидуального заболевания

Визуализация основных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы: сравнение маммографических данных и результатов гистологического исследования

Первичная и вторичная профилактика рака шейки матки: успехи и трудности

Совершенствование микроинвазивной хирургии в клинической практике

Сохранение репродуктивного здоровья в онкогинекологии: цель и возможность

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

3

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.

О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

3
ТОМ 20
'24

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15
Адрес редакции:
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +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. № 3. 1–108.
Периодичность: 4 выпуска в год.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор».
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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ /**СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ**

Артамонова Елена Владимировна, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) 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)

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

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

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

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

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

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

Новиков Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «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)

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ратнани Мурман Семенович, доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилская региональная больница» (Рига, Латвия)

Соболевский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением № 12 реконструктивной и пластической онкохирургии НИИ клинической онкологии (для взрослых больных) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, руководитель радиологического отделения отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов, член ESTRO, председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия)

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Кайдарова Дилжара Радиковна, д.м.н., профессор, член ASCO, IGCS, президент Ассоциации онкологов Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Алматы, Республика Казахстан)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

3 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 (ПИИ 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. 3. 1–108.
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)*

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

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Novikov, Sergey N., *MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiotherapy, Head of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research 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)

G Y N E C O L O G Y

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ). Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, 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.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Ф. Семиглазов, Н.Б. Беккелдиева, П.В. Криворотько, А.В. Комяхов, Р.М. Палтуев, А.И. Целуйко, Л.П. Гиголаева, Т.Т. Табагуа, Е.К. Жильцова, В.С. Аполлонова, Г.А. Дамян, А.Г. Кудайбергенова, В.Г. Иванов, А.А. Божок, Д.Г. Ульрих, А.О. Горина, Т.Ю. Семиглазова

Улучшение результатов лечения пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с помощью неоадьювантной двойной блокады HER2 16

О.С. Ходорович, Л.Б. Канахина, Т.В. Шерстнева, А.А. Калинина-Масри, Ш.М. Дибирова

Визуализация основных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы: сравнение маммографических данных и результатов гистологического исследования 22

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Т.И. Севостьянова, Т.Ю. Семиглазова, О.И. Понасенко, В.А. Лященко, Ш.Р. Абдуллаева, Л.В. Филатова, Ж.В. Брянцева, Б.С. Каспаров, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, С.Н. Новиков, В.Ф. Семиглазов

Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы) 31

Т.В. Городнова, А.П. Соколенко, Х.Б. Котив, И.В. Берлев, Е.Н. Имянитов

Особенности и сложности лечения BRCA-ассоциированного рака яичника, концепция хронической болезни: обзор литературы 44

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.А. Ананина, Л.Д. Жуйкова, Л.А. Коломиец, Е.Л. Чойнзонов, Г.А. Кононова, Л.В. Пикалова

Оценка стоимости вакцинации девочек против вируса папилломы человека в Сибирском федеральном округе 52

С.Н. Лапикова, К.Х. Сайдуллаева, Е.А. Росюк

Динамика цервикальной интраэпителиальной неоплазии по данным цитологического и морфологического исследований на примере женских консультаций г. Екатеринбурга 61

СО Д Е Р Ж А Н И Е

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

Длительная клиническая эффективность и безопасность левнатиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России 69

А.К. Политова, А.Д. Александрова, Ю.А. Вершинина, А.А. Политова, М.И. Рохлина
Опыт использования робот-ассистированных (da Vinci) операций в лечении распространенного эндометриоза 78

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И.С. Захаров, Д.В. Ковлен, А.А. Безменко, Е.Ф. Кондрина, А.А. Назаренко, Н.А. Тригубчук, Г.Г. Шагинян
Влияние хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников на репродуктивное здоровье женщин с учетом Международной классификации функционирования 86

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Н. Туромша, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, Е.Д. Кравцова, А.Л. Андреев, Л.В. Страх, М.Ю. Шеремет
Рак яичников *in situ*: клинический случай 95

О.А. Смирнова, Д.И. Румянцева, Ю.Н. Трифанов, М.Г. Яковлева, С.А. Тятков, А.К. Носов, И.В. Берлев
Интраоперационная визуализация дефекта мочеточника с использованием ICG-флуоресценции: клинический случай и обзор литературы 99

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

V.F. Semiglazov, N.B. Bekkeldieva, P.V. Krivorotko, A.V. Komyakhov, R.M. Paltuev, A.I. Tseluyko, L.P. Gigolaeva, T.T. Tabagua, E.K. Zhiltsova, V.S. Apollonova, G.A. Dashyan, A.G. Kudaybergenova, V.G. Ivanov, A.A. Bozhok, D.G. Ulrikh, A.O. Gorina, T. Yu. Semiglazova
Improving treatment outcomes for patients with HER2-positive breast cancer using neoadjuvant double HER2 blockade 16

O.S. Khodorovich, L.B. Kanakhina, T.V. Sherstneva, A.A. Kalinina-Masri, Sh.M. Dibirova
Imaging the main molecular biological subtypes of breast cancer: comparison of mammographic data and histological findings 22

REVIEWS

T.I. Sevostyanova, T. Yu. Semiglazova, O.I. Ponasenko, V.A. Lyaschenko, Sh.R. Abdullaeva, L.V. Filatova, Zh.V. Bryantseva, B.S. Kasparov, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov, P.V. Krivorotko, S.N. Novikov, V.F. Semiglazov
The role of local and systemic control methods in the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account biological subtypes (literature review) 31

T.V. Gorodnova, A.P. Sokolenko, Kh.B. Kotiv, I.V. Berlev, E.N. Imyanitov
Features and complexity of treatment of *BRCA*-associated ovarian cancer, chronic disease: literature review 44

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

O.A. Ananina, L.D. Zhuykova, L.A. Kolomiets, E.L. Choinzonov, G.A. Kononova, L.V. Pikalova
Estimation of the girls cost vaccination against human papillomavirus in the Siberian Federal District 52

S.N. Lapikova, K.Kh. Saydullaeva, E.A. Rosyuk
Dynamics of cervical intraepithelial neoplasia according to cytological and morphological data on the example of women's consultations in Yekaterinburg. 61

C O N T E N T S

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

The long-term clinical efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia. 69

A.K. Politova, A.D. Aleksandrova, Yu.A. Vershinina, A.A. Politova, M.I. Rokhlina

Experience of using robot-assisted (da Vinci) operations in the treatment of common endometriosis 78

REVIEWS

I.S. Zakharov, D.V. Kovlen, A.A. Bezmenko, E.F. Kondrina, A.A. Nazarenko, N.A. Trigubchuk, G.G. Shaginyan

The impact of surgical treatment of benign ovarian tumors on the reproductive health of women, taking into account the International Classification of Functioning. 86

CLINICAL CASE

A.N. Turomsha, A.E. Protasova, G.A. Raskin, E.D. Kravtsova, A.L. Andreev, L.V. Strakh, M. Yu. Sheremet

Ovarian cancer *in situ*: a case report. 95

O.A. Smirnova, D.I. Rumyantseva, Yu.N. Trifanov, M.G. Yakovleva, S.A. Tyatkov, A.K. Nosov, I.V. Berlev

Intraoperative ICG-fluorescence imaging of ureteral defect: case report and literature review 99

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-16-21>

Улучшение результатов лечения пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с помощью неоадьювантной двойной блокады HER2

В.Ф. Семиглазов, Н.Б. Беккелдиева, П.В. Криворотько, А.В. Комяхов, Р.М. Палтуев, А.И. Целуйко, Л.П. Гиголаева, Т.Т. Табагуа, Е.К. Жильцова, В.С. Аполлонова, Г.А. Дашян, А.Г. Кудайбергенова, В.Г. Иванов, А.А. Божок, Д.Г. Ульрих, А.О. Горина, Т.Ю. Семиглазова

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

Контакты: Нестан Беккелдиевна Беккелдиева bekkeldiyeva.n@bk.ru

Введение. Двойная анти-HER2-таргетная терапия (блокада) при раке молочной железы (РМЖ) значительно увеличивает частоту патоморфологического полного ответа (pathological complete response, pCR) по сравнению с однократной блокадой при добавлении к химиотерапии. Однако существуют ограниченные данные о долгосрочном влиянии дополнительного повышения частоты pCR на выживаемость.

Цель исследования – улучшить рекомендации в отношении HER2-таргетных препаратов и химиотерапии при неоадьювантном лечении РМЖ.

Материалы и методы. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России принял участие в нескольких многоцентровых клинических исследованиях, включая NeoSphere и NeoALTO. В исследовании NeoSphere пациенты с местно-распространенным, воспалительным или ранним HER2-положительным РМЖ были рандомизированы в 1 из 4 неоадьювантных групп лечения, в которых пациенты получали трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг каждые 3 нед) + доцетаксел (75 мг/м² каждые 3 нед, повышение до 100 мг/м² со 2-го цикла при хорошей переносимости) (группа А), пертузумаб (420 мг каждые 3 нед) и трастузумаб + доцетаксел (группа В), пертузумаб + трастузумаб (группа С), пертузумаб и доцетаксел (группа D). После операции пациенты получили 3 цикла химиотерапии по схеме FEC. Пациенты в группе С получали 4 цикла доцетаксела до FEC и трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 нед до 1 года лечения. В исследовании NeoALTO из общего числа 455 пациентов 154 получили лапатиниб, 149 – трастузумаб, 152 – их комбинацию.

Результаты. В период с 2007 по 2009 г. 417 пациентов были рандомизированы в группу А ($n = 107$), группу В ($n = 107$), группу С ($n = 107$) или группу D ($n = 96$). На момент 5-летнего наблюдения 87 пациентов имели прогрессирование заболевания или умерли. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 81 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 71–87) в группе А, 86 % в группе В, 73 % в группе С и 73 % в группе D (95 % ДИ 0,34–1,40). Показатели безрецидивной выживаемости в основном соответствовали показателям выживаемости без прогрессирования и составили 81 % (95 % ДИ 72–88) в группе А, 84 % (95 % ДИ 72–91) в группе В, 80 % (95 % ДИ 70–86) в группе С и 75 % (95 % ДИ 64–83) в группе D. В исследовании NeoALTO у пациентов, достигших pCR, отмечалась более длительная выживаемость без прогрессирования (85 % (95 % ДИ 76–91)) по сравнению с пациентами, не достигшими pCR (75 % (95 % ДИ 71–81)).

Выводы. Высокие уровни выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости при 5–10-летнем наблюдении демонстрируют высокие и перекрывающиеся ДИ, но подтверждают значения первичной конечной точки (pCR) и позволяют предположить, что неоадьювантный пертузумаб эффективен в сочетании с трастузумабом и доцетакселом. Кроме того, они свидетельствуют о том, что pCR может быть показателем долгосрочного исхода при ранней операбельной стадии HER2-положительного РМЖ.

Ключевые слова: HER2-положительный рак молочной железы, II–III стадии, неоадьювантная двойная блокада HER2, трастузумаб + пертузумаб, трастузумаб + лапатиниб

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Беккелдиева Н.Б., Криворотько П.В. и др. Улучшение результатов лечения пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с помощью неоадьювантной двойной блокады HER2. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):16–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-16-21>

Improving treatment outcomes for patients with HER2-positive breast cancer using neoadjuvant double HER2 blockade

V.F. Semiglazov, N.B. Bekkeldieva, P.V. Krivorotko, A.V. Komyakhov, R.M. Paltuev, A.I. Tseluyko, L.P. Gigolaeva, T.T. Tabagua, E.K. Zhiltsova, V.S. Apollonova, G.A. Dashyan, A.G. Kudaybergenova, V.G. Ivanov, A.A. Bozhok, D.G. Ulrikh, A.O. Gorina, T.Yu. Semiglazova

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

Contacts: Nestan Bekkeldieva Bekkeldieva bekkeldiyeva.n@bk.ru

Background. Dual anti-HER2-targeted therapy in breast cancer (BC) significantly increased the rate of pathological complete response (pCR) compared to single blockade when added to chemotherapy. However, limited data exist on the long-term impact on survival of the additional increase in pCR.

Aim. To improve recommendations regarding HER2-targeted agents and chemotherapy in the neoadjuvant treatment of BC.

Materials and methods. N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia took participation in some clinical trials of neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer, including NeoSphere and NeoALTTO. In multicenter, open-label, phase 2 randomised NeoSphere trial, patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive BC were randomly assigned to receive four neoadjuvant cycles of trastuzumab (8 mg/kg loading dose, followed by 6 mg/kg every 3 weeks) plus docetaxel (75 mg/m² from every 3 weeks, increasing to 100 mg/m² from cycle 2 if tolerated) (group A), pertuzumab (420 mg every 3 weeks) and trastuzumab plus docetaxel (group B), pertuzumab and trastuzumab (group C), or pertuzumab and docetaxel (group D). After surgery, patients received three cycles of FEC. Patients in group C received four cycles of docetaxel prior to FEC, and trastuzumab 6 mg/kg every 3 weeks to complete 1 years treatment. In NeoALTTO trial from 455 patients 154 patients received lapatinib, 149 – trastuzumab, 152 – combination of lapatinib and trastuzumab.

Results. Between 2007, and 2009, 417 patients were randomly assigned to group A (107 patients), group B ($n = 107$), group C ($n = 107$), or group D ($n = 96$). At clinical cutoff, 87 patients had disease progression or died. 5-year progression-free survival rates were 81 % (95 % confidence interval (CI) 71–87) for group A, 86 % (95 % CI 72–91) for group B, 73 % for group C, and 73 % for group D (95 % CI 0.34–1.40). Disease-free survival rates were consistent with progression-free survival rates and were 81 % (95 % CI 72–88) for group A, 84 % (95 % CI 72–91) for group B, 80 % (95 % CI 70–86) for group C, and 75 % (95 % CI 64–83) for group D. In NeoALTTO trial patients who achieved pCR had longer progression-free survival (85 % (95 % CI 76–91)) compared with patients who did not achieve pCR (76 % (95 % CI 71–81)).

Conclusion. High levels of progression-free survival and disease-free survival at 5–10-years follow-up show large and overlapping CI, but support the primary endpoint (pCR) and suggest that neoadjuvant pertuzumab is beneficial when combined with trastuzumab and docetaxel. Additionally, they suggest that pCR could be an early indicator of long-term outcome in early-stage HER2-positive BC.

Keywords: HER2-positive breast cancer, stage II–III, neoadjuvant double HER2 blockade, trastuzumab + pertuzumab, lapatinib + trastuzumab

For citation: Semiglazov V.F., Bekkeldieva N.B., Krivorotko P.V. et al. Improving treatment outcomes for patients with HER2-positive breast cancer using neoadjuvant double HER2 blockade. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):16–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-16-21>

Введение

Маркер HER2 является привлекательной мишенью для таргетной терапии рака молочной железы (РМЖ). 20–25 % всех случаев РМЖ сопряжены с амплификацией гена *HER2* или гиперэкспрессией белка HER2 [1, 2]. Блокада активации HER2 у женщин, получивших таргетную терапию трастузумабом, приводит к блокаде сигнальных путей, ответственных за выживание клетки. Добавление к трастузумабу пертузумаба или лапатиниба усиливает лечебный эффект и повышает показатели выживаемости у пациентов с HER2-положительным метастатическим РМЖ [3]. Представляет интерес

оценка клинической эффективности двойной блокады (трастузумаб + пертузумаб или трастузумаб + лапатиниб) в неoadъювантной терапии пациентов с HER2-положительным РМЖ II–III стадии [4–6].

При первичном резектабельном HER2-положительном РМЖ неoadъювантная терапия стала стандартным методом лечения, при этом трастузумаб представляет собой первый HER2-таргетный препарат. Двойная блокада HER2, включающая трастузумаб + пертузумаб или лапатиниб + трастузумаб, позволила достичь более высокой частоты полного патоморфологического ответа (pathological complete response,

рСР), чем стратегия, основанная на использовании одного трастузумаба [7–10]. Однако способность неоадьювантной двойной таргетной блокады влиять на долгосрочное клиническое улучшение остается несколько спорной.

Цель исследования – улучшить рекомендации в отношении HER2-таргетных препаратов и химиотерапии при неоадьювантной терапии РМЖ.

Материалы и методы

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова принял участие в нескольких многоцентровых клинических исследованиях анти-HER2-таргетной терапии, включая NeoSphere и NeoALTTO. NeoSphere было рандомизированным многоцентровым исследованием III фазы, в которое включались пациенты как с ранними стадиями HER2-положительного РМЖ (T2–3N0–1M0), так и с местно-распространенными (T2–3N2–3M0; T4a–сNxM0). Первичные опухоли были >2 см в диаметре, а положительность HER2 была определена иммуногистохимически как 3+ и 2+ и как положительная амплификация гена *HER2* при проведении флуоресцентной гибридизации *in situ*. Приемлемые для исследования пациенты в возрасте 18 лет и старше имели базовый показатель фракции выброса левого желудочка $\geq 55\%$ и статус работоспособности по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0 или 1 и не получали никакой предыдущей противоопухолевой терапии. Ключевыми критериями исключения были метастатическое заболевание (IV стадия) или двусторонний РМЖ, другие злокачественные новообразования, нарушение функции печени, недостаточный гемопоэз костного мозга или недостаточная почечная функция, нарушение сердечной функции, неконтролируемая гипертензия, беременность и отказ от использования контрацепции.

Все группы лечения получали 4 цикла неоадьювантной терапии. Неоадьювантная терапия проводилась внутривенно каждые 3 нед и включала трастузумаб + доцетаксел (группа А), пертузумаб и трастузумаб + доцетаксел (группа В), пертузумаб + трастузумаб (группа С), пертузумаб + доцетаксел (группа D). Трастузумаб назначали в дозе 8 мг/кг, затем в поддерживающей дозе 6 мг/кг, пертузумаб – в дозе 840 мг, затем в поддерживающей дозе 420 мг, доцетаксел – в дозе 75 мг/м², увеличивая до 100 мг/м² после 2-го цикла и далее при удовлетворительной переносимости. Приемлемым пациентам (т.е. тем, кто не был отозван) затем проводились хирургическое вмешательство и оценка патоморфологического ответа с последующей адьювантной терапией: 3 цикла внутривенной химиотерапии по схеме FEC (5-фторурацил 600 мг/м², эпирубицин 90 мг/м²,

циклофосфамид 600 мг/м²) каждые 3 нед во всех группах за исключением группы С, в которой пациенты получали 4 цикла доцетаксела перед FEC [4, 7].

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова участвовал также в клиническом исследовании адьювантного и неоадьювантного применения анти-HER2-препарата лапатиниба. Это мультицентровое исследование III фазы, в которое включались на рандомизированной основе пациенты, получающие лапатиниб, трастузумаб или их комбинацию [5–7, 9]. Включаемые пациенты имели гистологически подтвержденный HER2-положительный РМЖ ранних стадий с опухолью >2 см и адекватные сердечную, печеночную, почечную и костномозговую функции при вступлении в исследование. Статус HER2 оценивали локально; статус гормональных рецепторов считался положительным или отрицательным в соответствии с существующими рекомендациями. Женщины с двусторонним, воспалительным или метастатическим РМЖ были исключены. Факторами стратификации были статус гормональных рецепторов (положительный по рецепторам эстрогена или положительный по рецепторам прогестерона, или оба положительных по сравнению с отрицательными по рецепторам эстрогена и прогестерона), клиническое поражение лимфатических узлов (N0–1 по сравнению с N \geq 2), клинический размер опухоли (T2 по сравнению с T \geq 3) и возможность проведения органосохраняющей операции (да или нет). В неоадьювантной фазе пациенты получали перорально лапатиниб (1500 мг/сут), внутривенно ежедневно трастузумаб (нагрузочная доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг) или комбинацию лапатиниба (1000 мг/сут) и трастузумаба (нагрузочная доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг) в течение 6 нед. После этого пациенты дополнительно ежедневно получали паклитаксел (80 мг/м²) в течение следующих 12 нед. Оперативное вмешательство выполняли через 4 нед после введения последней дозы паклитаксела. Адьювантная химиотерапия проводилась всем больным в течение 6 нед после радикальной операции и состояла из 3 циклов фторурацила, эпирубицина и циклофосфамида (FEC), вводимых внутривенно каждые 3 нед. После химиотерапии все женщины получали ту же анти-HER2-терапию, что и раньше, в течение дополнительных 34 нед [6, 7, 9].

Результаты

При клиническом наблюдении (5 лет) 87 (21 %) из 417 пациентов имели прогрессирование заболевания или умерли: 19 (18 %) из 107 в группе А, 17 (16 %) из 107 в группе В, 27 (25 %) из 107 в группе С и 24 (25 %) из 96 в группе D. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) была выше в группе В (86 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 77–91), чем в группе А (81 % (95 % ДИ 71–87))

(отношение рисков (ОР) 0,69; 95 % ДИ 0,34–1,40)), ниже в группе С (73 % (95 % ДИ 64–81)), чем в группе А (ОР 1,25; 95 % ДИ 0,68–2,30) и ниже в группе D (73 % (95 % ДИ 63–81)), чем в группе В (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,07–3,93).

Анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) был проведен на 392 пациентах, перенесших хирургическое вмешательство. Показатели БРВ соответствовали показателям ВБП. Анализ исследовательской подгруппы предполагал связь между патоморфологическим полным ответом (pathological complete response, pCR) и ВБП, когда все группы лечения были объединены. 94 (23 %) из 417 пациентов достигли pCR.

Из 94 пациентов, достигших pCR, у 14 (15 %) случилось прогрессирование заболевания по сравнению с 73 (23 %) из 323 пациентов, не достигших pCR. Пятилетняя ВБП составила 85 % (95 % ДИ 76–91) у пациентов, достигших pCR, по сравнению с 76 % (95 % ДИ 71–81) у пациентов, которые не достигли pCR (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,29–1,00).

Обсуждение

В целом результаты исследований дали новое представление о связи между pCR и долгосрочными результатами лечения и поддерживают использование pCR в качестве первичной конечной точки и раннего показателя эффективности в будущих неoadъювантных исследованиях агентов, нацеленных на HER2 [8, 11, 12].

NeoSphere является первым неoadъювантным исследованием пертузумаба, которое представило данные по ВБП и БРВ. Кроме того, это исследование добавляет совокупность данных, свидетельствующих о связи pCR с улучшенными долгосрочными результатами лечения ранних стадий HER2-положительного РМЖ [4, 13]. Это исследование показало, что ВБП

повышается, когда неoadъювантный пертузумаб назначается в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Достижение pCR в испытании NeoALTTO также было связано с лучшими результатами. Пациенты с pCR имели значительно более высокие показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) (77 % против 61 %) и общей выживаемости (ОВ) (88 % против 72 %) через 9 лет после намеченной даты, чем пациенты, не достигшие pCR. Показатели были численно выше у пациентов с отрицательными эстрогеновыми рецепторами (ER-) (БСВ: ОР 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,73; $p = 0,002$; ОВ: ОР 0,33; 95 % ДИ 0,15–0,66; $p = 0,002$) по сравнению с пациентами с положительными эстрогеновыми рецепторами (ER+) (БСВ: ОР 0,60; 95 % ДИ 0,28–1,17; $p = 0,15$; ОВ: ОР 0,44; 95 % ДИ 0,15–1,07; $p = 0,009$) (рис. 1, 2) и у пациентов, получающих комбинацию лапатиниба и трастузумаба (БСВ: ОР 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,71; $p = 0,004$; ОВ: ОР 0,22; 95 % ДИ 0,07–0,58; $p = 0,002$), по сравнению с монотерапией трастузумабом (БСВ: ОР 0,60; 95 % ДИ 0,28–1,20; $p = 0,16$; ОВ: ОР 0,41; 95 % ДИ 0,15–1,00; $p = 0,006$) [13–15]. Что еще более важно, польза, полученная от достижения pCR, была долгосрочной даже через 5–10 лет после операции у пациентов, достигших pCR [13, 15].

В многоцентровом исследовании NeoSphere рецидивное заболевание, включая микрометастазы в аксиллярных лимфатических узлах и минимальные (ypT1a) в молочной железе (MRD), выявлено у 69 % пациентов в группе А, 55 % пациентов в группе В, 84 % пациентов в группе С и 73 % пациентов в группе D.

Современные подходы к лечению HER2-положительного РМЖ были рассмотрены в ряде современных исследований, где продемонстрировали высокую эффективность таргетной терапии [16].

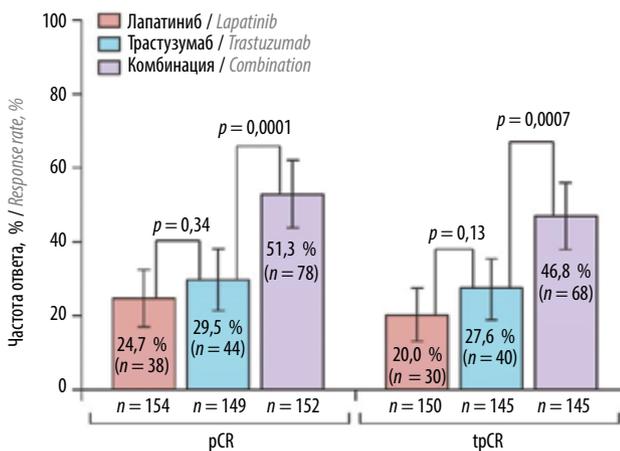


Рис. 1. Показатели патоморфологического полного ответа опухоли на лечение (pCR) в 3 группах. tpCR – общий патоморфологический полный ответ

Fig. 1. Rates of pathological complete response (pCR) to treatment in three groups. tpCR – total pathological complete response

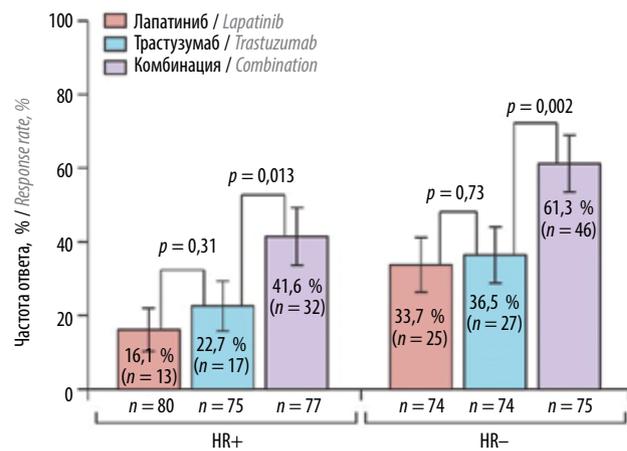


Рис. 2. Показатели патоморфологического полного ответа в зависимости от статуса гормональных рецепторов (HR)

Fig. 2. Rates of pathological complete response depending on the status of hormonal receptors (HR)

В отдельном протоколе в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова все пациенты с коэкспрессией HER2+ER± с MRD получали постнеоадьювантный трастузумаб эмтанзин до 14 циклов, эндокринотерапию ингибиторами ароматазы и супрессию овариальной функции (в менопаузе).

Выводы

До 2014 г. достижение pCR на неоадьювантную системную терапию РМЖ II–III стадий расценивалось Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как базовый критерий одобрения исследуемого препарата. Однако метаанализ ближайших (pCR) и отдаленных результатов (БРВ и ОВ), проведенный Р. Cortazar и соавт. [12], привел к противоречивым выводам. Этот метаанализ (включая представителей Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова) показал, что существуют 2 ситуации в оценке отдаленных результатов (выживаемости) у пациентов, достигших pCR: одна оценка (по Р. Cortazar) «на уровне пациента», подтверждающая повышение БСВ, и вторая (объективная)

оценка на основании многочисленных характеристик самого клинического исследования, показывающего, что достижение pCR не всегда означает повышение выживаемости (БСВ и ОВ).

XVIII консенсус St. Gallen (2023) в целом согласился с тем, что для одобрения исследуемого нового лекарственного препарата необходимы изучение и оценка показателей выживаемости (по крайней мере 3-летней). Последующая дискуссия допустила возможность ускоренной оценки эффективности системной терапии при проведении в неоадьювантном режиме с дальнейшей оценкой опухоли в послеоперационном режиме (по достижении pCR) при высокоагрессивных формах рака (HER2-положительном РМЖ II–III стадий). Но полного одобрения всех членов консенсус-голосования не получено [17].

Многолетнее наблюдение (до 10 лет) основных исследований неоадьювантной терапии (NeoSphere и NeoALTTO) пациентов с HER-положительным РМЖ II–III стадий, достигших pCR на лечение, показало явное повышение показателей БСВ и БРВ у получавших двойную блокаду (трастузумаб + пертузумаб или лапатиниб + трастузумаб) и неоадьювантную химиотерапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. и др. Органосохраняющее, реконструктивное и системное лечение рака молочной железы. М.: СИМК, 2022. 176 с. Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazov V.V. et al. Organ-preserving, reconstructive and systemic treatment of breast cancer. Moscow: SIMK, 2022. 176 p. (In Russ.).
2. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4
3. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513
4. Gianni L., Pienkowski T., Semiglazov V. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
5. Baselga J., Bradbury I., Semiglazov V. et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9816):633–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3. Erratum in: *Lancet* 2012;379(9816):616.
6. Robidoux A., Tang G., Rastogi P. et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1183–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70411-X
7. Guarneri V., Dieci M.V., Griguolo G. et al. Trastuzumab-lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Survival analyses of the CHER-Lob trial. *Eur J Cancer* 2021;153:133–41. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.018
8. Bianchini G., Kiermaier A., Bianchi G.V. et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2017;19(1):16. DOI: 10.1186/s13058-017-0806-9
9. Huober J., Holmes E., Baselga J. et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1-06): Updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer* 2019;118:169–77. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.038
10. Scaltriti M., Nuciforo P., Bradbury I. et al. High HER2 expression correlates with response to the combination of lapatinib and trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2015;21(3):569–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1824
11. Spring L.M., Fell G., Arfe A. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2838–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
12. Cortazar P., Zhang L., Semiglazov V. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2013;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
13. Piccart-Gebhart M., Holmes E., Baselga J. et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1034–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1797

14. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A. et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: Results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1989–95. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.0823
15. Guarneri V., Dieci M.V., Griguolo G. et al. Trastuzumab–lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Survival analyses of the CHER-Lob trial. *Eur J Cancer* 2021;153:133–41. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.018
16. Миннибаева А.Р., Артамонова Е.В., Жуликов Я.А. и др. Режим ТСНР в неoadъювантной терапии первично-резектабельного и местно-распространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы. *Медицинский алфавит* 2023;(36):24–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-36-24-29
- Minnibaeva A.R., Artamonova E.V., Zhulikov Ya.A. et al. Neoadjuvant docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP) in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2023;(36):24–9. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-36-24-29
17. Curigliano G., Burstein H.J., Gnani M. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017

Вклад авторов

В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотко, А.В. Комяхов, Р.М. Палтуев, А.И. Целуйко, Т.Т. Табагуа, Е.К. Жильцова, В.С. Аполлонова, Г.А. Дашян, В.Г. Иванов, А.А. Божок, Т.Ю. Семиглазова: участники исследований NeoSphere и NeoALTTO; А.С. Кудайбергенова: патоморфологическая оценка послеоперационного материала; Н.Б. Беккелдиева, Л.П. Гиголаева, Д.Г. Ульрих, А.О. Горина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.F. Semiglazov, P.V. Krivorotko, A.V. Komyakhov, R.M. Paltuev, A.I. Tseluyko, T.T. Tabagua, E.K. Zhiltsova, V.S. Apollonova, G.A. Dashyan, V.G. Ivanov, A.A. Bozhok, T.Yu. Semiglazova: participants of NeoSphere and NeoALTTO trials; A.S. Kudaybergenova: pathomorphological evaluation of postoperative material; N.B. Bekkeldieva, L.P. Gigolaeva, D.G. Ulrikh, A.O. Gorina: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
Н.Б. Беккелдиева / N.B. Bekkeldiyeva: <https://orcid.org/0009-0009-6055-720X>
П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>
Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
А.И. Целуйко / A.I. Tseluyko: <https://orcid.org/0000-0001-8384-5786>
Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>
Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
В.С. Аполлонова / V.S. Apollonova: <https://orcid.org/0000-0002-8196-9766>
Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <https://orcid.org/000-0001-6183-9764>
А.Г. Кудайбергенова / A.G. Kudaybergenova: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>
В.Г. Иванов / V.G. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4220-4987>
А.А. Божок / A.A. Bozhok: <https://orcid.org/0000-0002-1187-7989>
А.О. Горина / A.O. Gorina: <https://orcid.org/0009-0003-9921-9642>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
Д.Г. Ульрих / D.G. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>

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. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 17.06.2024. Опубликовано онлайн: 08.11.2024.

Article submitted: 20.05.2024. Accepted for publication: 17.06.2024. Published online: 08.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-22-30>

Визуализация основных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы: сравнение маммографических данных и результатов гистологического исследования

О.С. Ходорович¹, Л.Б. Канахина^{1,2}, Т.В. Шерстнева¹, А.А. Калинина-Масри¹, Ш.М. Дибирова^{1,2}¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6**Контакты:** Лия Бекетаевна Канахина glb.1994@mail.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака у женщин и представляет серьезную угрозу для здоровья и жизни. Ранняя диагностика и лечение РМЖ играют ключевую роль в повышении общей выживаемости пациентов.

Цель исследования – рассмотреть такой метод визуализации РМЖ, как маммографическое исследование, и корреляцию его результатов с данными гистологического и иммуногистохимического исследований, их значимость в планировании органосохраняющих операций.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 217 пациенток с верифицированным диагнозом РМЖ узловой формы (T1–2N1M0). Всем пациенткам были выполнены цифровая маммография, гистологическое исследование биопсийного и операционного материала, иммуногистохимическое исследование опухоли (определение экспрессии рецепторов половых гормонов (эстрогенов и прогестерона), HER2/неу-статуса и статуса маркера Ki-67, отражающего пролиферативную активность опухолевых клеток).

Результаты. Сравнение результатов маммографии и гистологического, иммуногистохимического исследований показало достоверные различия в визуализации опухоли среди основных молекулярно-биологических подтипов РМЖ. Статистически достоверно ($p < 0,001$) доказана связь рака *in situ* и лучистых контуров новообразования и кальцинатов по данным маммографии.

Выводы. Маммографическое исследование является объективным и доступным методом визуализации РМЖ, позволяющим оценить размеры опухоли и перитуморальную область. Однако при планировании органосохраняющих операций у пациентов с люминальными и HER2-положительными подтипами РМЖ рекомендуется рассмотреть мультимодальный метод диагностики распространения опухоли, включающий ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию молочных желез с контрастным усилением.

Ключевые слова: рак молочной железы, визуализация, молекулярно-биологический подтип

Для цитирования: Ходорович О.С., Канахина Л.Б., Шерстнева Т.В. и др. Визуализация основных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы: сравнение маммографических данных и результатов гистологического исследования. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):22–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-22-30>

Imaging the main molecular biological subtypes of breast cancer: comparison of mammographic data and histological findings

O.S. Khodorovich¹, L.B. Kanakhina^{1,2}, T.V. Sherstneva¹, A.A. Kalinina-Masri¹, Sh.M. Dibirova^{1,2}¹Russian Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia**Contacts:** Liya Beketaevna Kanakhina glb.1994@mail.ru

Background. Breast cancer (BC) stands as one of the most prevalent malignancies affecting women, posing a significant threat to health and life. Timely diagnosis and treatment of BC play a pivotal role in enhancing patient survival rates.

Aim. To explore such a method of visualization of BC as mammography and the correlation of its results with the data of histological and immunohistochemical studies, and their significance in planning organ-conserving operations.

Materials and methods. The study involved 217 patients diagnosed with nodular BC (T1–2N1M0). All patients underwent digital mammography, histological examination of biopsy and surgical specimens, and immunohistochemical analysis of tumor tissue (determination of the expression of sex hormone receptors (estrogen and progesterone), HER2/neu status and the status of the Ki-67 marker, reflecting the proliferative activity of tumor cells).

Results. Comparison of mammographic and histological/immunohistochemical findings revealed significant differences in tumor visualization among major molecular subtypes of BC. A statistically significant association ($p < 0.001$) was established between carcinoma *in situ* and radiological features such as spiculated margins and calcifications on mammography.

Conclusion. Mammography emerges as an objective and accessible visualization method for BC, enabling assessment of tumor size and peri-tumoral region. However, for planning breast-conserving surgery for luminal and HER2-positive BC subtypes, a multimodal diagnostic approach is recommended to assess tumor spread, incorporating ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance imaging.

Keywords: breast cancer, imaging, molecular biological subtype

For citation: Khodorovich O.S., Kanakhina L.B., Sherstneva T.V. et al. Imaging the main molecular biological subtypes of breast cancer: comparison of mammographic data and histological findings. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):22–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-22-30>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире регистрируется >1 млн случаев РМЖ [1] (рис. 1).

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием. Гетерогенность опухоли обнаруживается при инструментальной диагностике: опухоль может принимать разные формы визуализации (фенотип), имеет различные гистологические подвиды (например,

Ranking, Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022
Breast

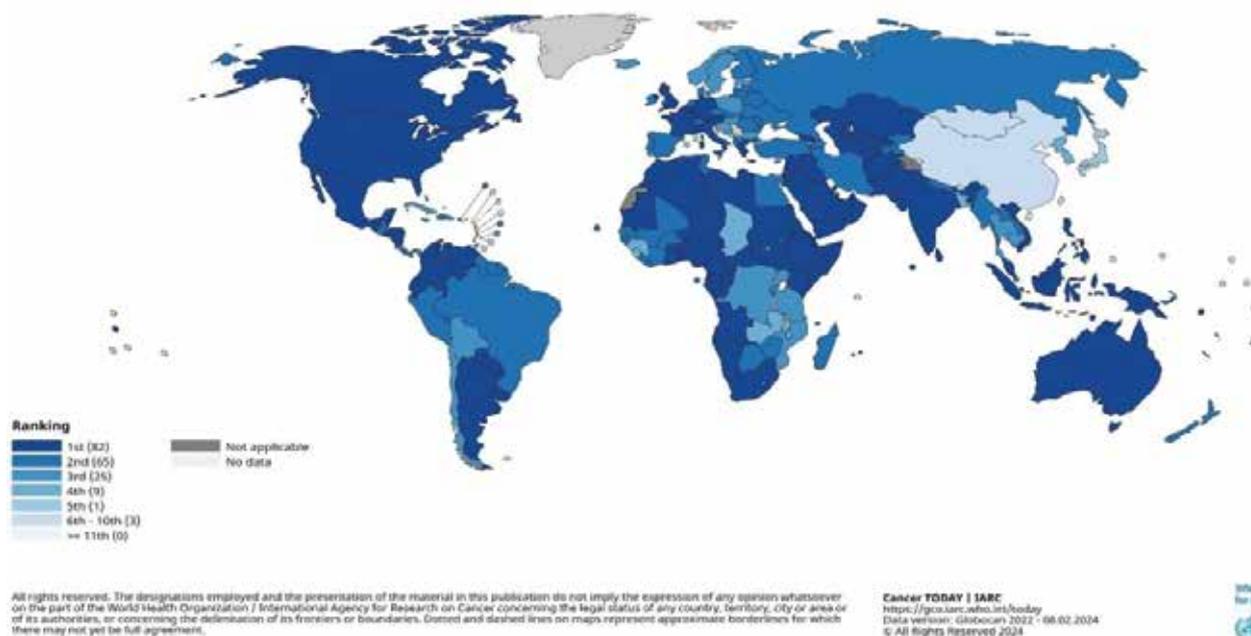


Рис. 1. Статистика заболеваемости раком молочной железы в мире согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 2022 г. [1]

Fig. 1. Statistics of breast cancer incidence in the world according to World Health Organization, 2022 [1]

Таблица 1. Основные молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы
Table 1. Main molecular biological subtypes of breast cancer

| Молекулярно-биологический подтип Molecular biological subtype | Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа Clinicopathological (surrogate) characteristics of the subtype |
|---|--|
| Люминальный А Luminal A | Наличие всех факторов: РЭ-положительный; HER2-отрицательный; низкий уровень Ki-67 (≤ 20 %); высокий уровень экспрессии РП (≥ 20 %) The presence of all factors: ER-positive; HER2-negative; low level of Ki-67 (≤ 20 %); high level of PR expression (≥ 20 %) |
| Люминальный В (HER2-отрицательный) Luminal B (HER2-negative) | РЭ-положительный, HER2-отрицательный и наличие 1 из следующих факторов: • высокий уровень Ki-67 (≥ 30 %); • низкий уровень экспрессии РП (< 20 %) ER-positive, HER2-negative, and the presence of 1 of the following factors: • high level of Ki-67 (≥ 30 %); • low level of PR expression (< 20 %) |
| Люминальный В (HER2-положительный) Luminal B (HER2-positive) | РЭ-положительный; HER2-положительный; любой уровень Ki-67; любой уровень экспрессии РП ER-positive; HER2-positive; any level of Ki-67; any level of PR expression |
| HER2-положительный (нелюминальный) HER2-positive (non-luminal) | HER2-положительный; отрицательный по РЭ и РП; любой уровень Ki-67 HER2-positive; ER- and PR-negative; any level of Ki-67 |
| Базальноподобный Basal-like | Отрицательный по РЭ, РП, HER2 (трижды негативный протоковый) ER-, PR-, HER2-negative (triple negative ductal) |

Примечание. РЭ – рецепторы эстрогенов; РП – рецепторы прогестерона.
Note. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors.

протоковый или дольковый) и молекулярно-биологические подтипы [2] (табл. 1).

Маммография и ультразвуковое исследование являются основными методами визуализации, используемыми для скрининга, диагностики РМЖ, определения стадии заболевания, оценки эффективности лечения и последующего наблюдения за пациентами на послеоперационном этапе. Инструментальная диагностика (например, маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и т. п.) позволяет не только обнаруживать новообразования, но и предполагать их молекулярно-биологический подтип на основе фенотипических признаков, видимых человеческим глазом.

Исследования в области визуализации РМЖ на основе данных инструментальной диагностики способствовали развитию новых методов, таких как радиомика и радиогеномика [3]. Существует множество исследований, подтверждающих, что молекулярно-биологические подтипы РМЖ не только различаются по рецепторному статусу, но и имеют особенности в визуализации и генетическом кодировании на уровне пикселей [4].

Так, для трижды негативных форм РМЖ существуют «классические» признаки при визуализации. По данным маммографии трижды негативная опухоль

чаще определяется в виде округлых, овальных или дольчатых новообразований с нечеткими границами (рис. 2) [5].

Наличие кальцинатов не характерно для данного суррогатного подтипа. Интересно, что именно у агрессивных и быстрорастущих новообразований отсутствует стромальная реакция, и инвазивный рост опухоли происходит, минуя стадию *in situ*. Именно этот фактор влияет на то, что у трижды негативных опухолей достаточно ровные и четкие края, т. е. граница между опухолью и паренхимой резко выражена (в 71–84 % случаев) [5–8].

Согласно обзору литературы, HER2-положительному РМЖ свойственна отличительная особенность, выражающаяся в наличии плеоморфных кальцинатов, чаще на плотном рентгенологическом фоне (рис. 3) [5, 9, 10].

Люминальный А и В суррогатные подтипы РМЖ также имеют свои фенотипические особенности визуализации. Люминальный А молекулярно-биологический подтип характеризуется низкой экспрессией генов, связанных с пролиферацией клеток, в связи с этим данные опухоли чаще имеют выраженную стромальную реакцию. На маммограммах люминальный А и В молекулярные подтипы характеризуются наличием спикулообразных контуров (рис. 4) [11].

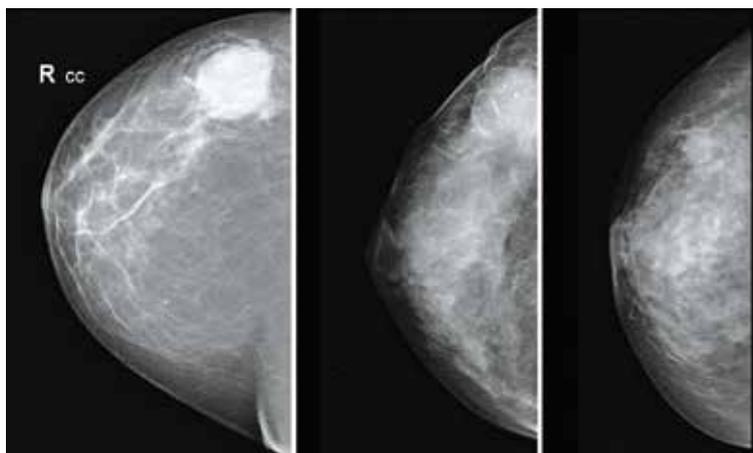


Рис. 2. Визуализация трижды негативного подтипа рака молочной железы на маммограммах
Fig. 2. Visualization of triple negative breast cancer on mammograms

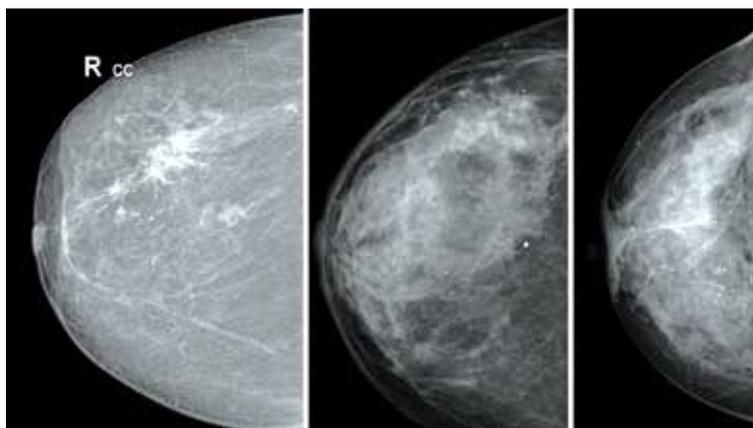


Рис. 3. Визуализация HER2/neu-положительного подтипа рака молочной железы на маммограммах
Fig. 3. Visualization of HER2/neu-positive breast cancer on mammograms

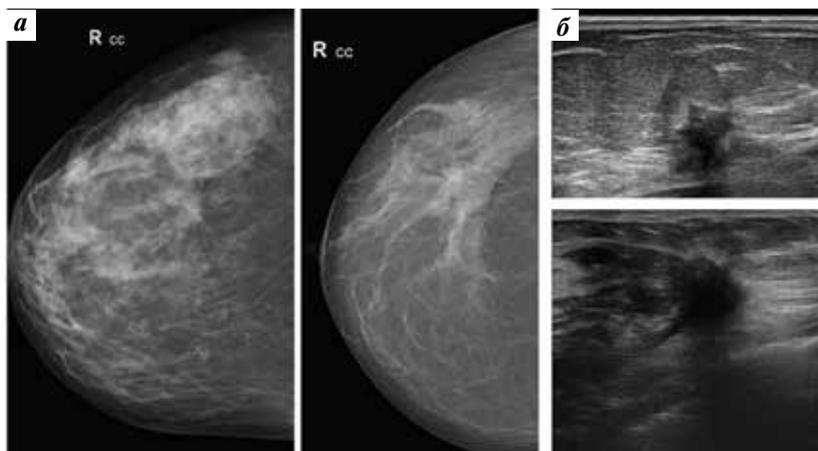


Рис. 4. Визуализация люминального А подтипа рака молочной железы: а – маммография; б – ультразвуковое исследование
Fig. 4. Visualization of luminal A breast cancer: a – mammography; б – ultrasound

В целом считается, что образование спикулообразных контуров представляет собой вытягивание нормальных куперовских связок в опухоль или инвазию опухолевых клеток в окружающие ткани в ответ на стромальную реакцию [12–14]. В связи с этим остается открытым вопрос, когда спикулообразные (лучистые) контуры представлены втяжением куперовских связок, а когда это визуализация рака *in situ* [15].

Цель исследования – рассмотреть корреляцию результатов маммографии с данными гистологического и иммуногистохимического исследований, их значимость в планировании органосохраняющих операций.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование было включено 217 пациенток Российского научного центра рентгенодиагностики, имевших первично-операбельные формы РМЖ и прошедших хирургическое лечение и/или диагностическое обследование в период с января 2022 г. по декабрь 2023 г. Средний возраст пациенток составил $56,7 \pm 10,0$ года (минимальный возраст пациентки – 26 лет, максимальный – 84 года).

Всем пациенткам выполнялась цифровая маммография в 2 стандартных проекциях: краниокаудальной и медиолатеральной, при необходимости в диагностическом поиске выполнялась боковая проекция или локальная компрессия исследуемого участка с помощью специальных насадок. Маммография проводилась с использованием цифровой маммографической системы Senographe Pristina, Маммо-5МТ, Amulet Innovality. Два врача-рентгенолога с опытом работы в лучевой диагностике 4 и 10 лет независимо друг от друга определяли основные признаки новообразования по данным маммографии: размер, края новообразования, включение кальцинатов в его структуру или по контуру. Если края новообразования было трудно определить точно (например, при плотном фоне), их считали неровными (рис. 5).

При статистически различающихся результатах описание проводил третий врач-рентгенолог, чье описание считалось истинным.

Для морфологической верификации новообразования была выполнена трепанобиопсия под ультразвуковым контролем на аппаратах экспертного класса MyLabClassC Esaote и ACUSON S2000, автоматической биопсийной системой Magnum Bard с диаметром иглы 12G или 14G (рис. 6).

Биопсийный и операционный материал проходил стандартную процедуру подготовки к патологоанатомическому исследованию, а также последующее иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам эстрогенов и рецепторам прогестерона, белку-рецептору HER2 и белку Ki-67. С использованием результатов микроскопического описания операционного материала в исследование были включены

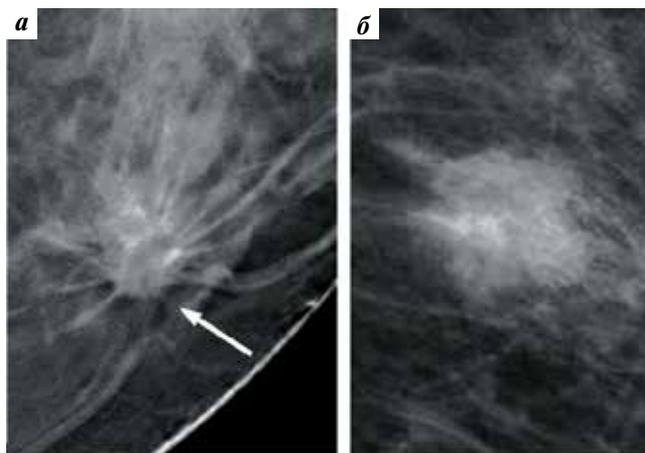


Рис. 5. Примеры спикулообразных (а) и ровных/неровных (б) контуров новообразования на маммограммах

Fig. 5. Examples of spicule-shaped (a) and smooth/uneven (b) contours of a formation on mammograms



Рис. 6. Трепанобиопсия с помощью ультразвуковой навигации

Fig. 6. Trephine biopsy using ultrasound navigation

следующие параметры: гистологический вид опухоли, степень дифференцировки, наличие компонентов *in situ* в краях опухоли. Полученные данные были внесены в общую базу.

Статистический анализ и визуализация проводились с использованием программы StatTech v.4.1.2 (ООО «Статтех», Россия), а также с использованием библиотек pandas, seaborn, matplotlib.pyplot, statistics, sklearn, sklearn.model_selection с помощью языка программирования Python.

Результаты

Для оценки размеров новообразования (РМЖ) использовались 2 метода: рентгенологический, основанный на определении показателя по маммограммам, и гистологический, заключающийся в макроскопическом описании операционного материала (рис. 7). При этом результаты гистологического исследования считались истинным значением размера опухоли.

При использовании парного *t*-критерия Стьюдента было получено $p = 0,856$, т. е. средние значения

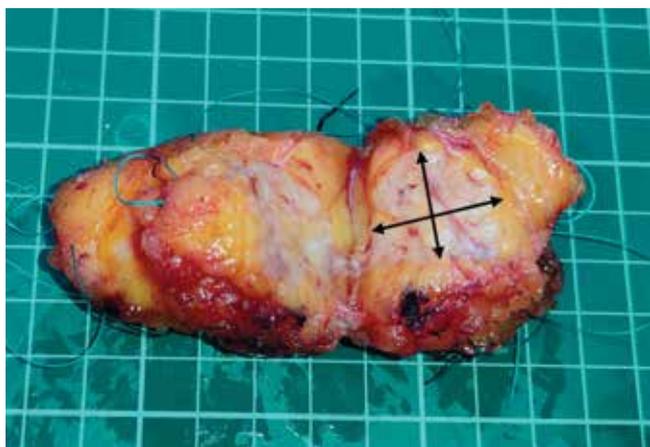


Рис. 7. Макропрепарат операционного материала. Стрелками указан пример измерения длины и ширины опухоли

Fig. 7. Macroscopic specimen of the surgical material. The arrows indicate an example of measuring the length and width of a tumor

не различаются. Это указывает на то, что размер опухоли на маммограммах соответствует истинному размеру опухоли, определенному в результате гистологического исследования (табл. 2).

Необходимо отметить широкий межквартильный размах погрешностей измерений в сторону как преувеличения, так и преуменьшения истинного размера

опухоли. При анализе погрешностей измерений в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли не было обнаружено значимых различий ($p = 0,322$; использованный метод – критерий Краскела–Уоллиса). При анализе погрешностей измерений в зависимости от контуров новообразования также не было установлено статистически значимых различий ($p = 0,203$; использованный метод – U-критерий Манна–Уитни). Результаты исследования показали, что в 88 % случаев предоперационный размер опухоли T1 соответствовал гистологическому размеру pT1, а в 11,5 % – pT2. Опухоли категории T2 реже сохраняли первоначальный размер (72,7 %), и чаще размер опухоли был завышен на предоперационном этапе (26 %). Только в 1 случае, согласно результатам гистологического исследования, размер опухоли превышал 5 см (табл. 3).

При погрешности измерений $>2 \text{ см}^3$ был проведен анализ зависимости от молекулярно-биологического подтипа и контуров новообразования. Однако при оценке зависимостей не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,658/0,056$; $0,567/0,092$; $0,124/0,133$), что указывает на субъективный характер погрешностей измерений. Исходя из рис. 8, можно заметить, что для люминальных молекулярно-биологических подтипов характерно наличие лучистых контуров новообразования ($p < 0,001$; используемый

Таблица 2. Описательная статистика количественных переменных

Table 2. Descriptive statistics of quantitative variables

| Показатель Parameter | Среднее (M) Mean (M) | Стандартное отклонение Standard deviation | Q ₁ –Q ₃ | Минимум Min | Максимум Max |
|---|-------------------------|--|--------------------------------|----------------|-----------------|
| Объем опухоли согласно гистологическому заключению, см ³ Tumor volume according to histological report, cm ³ | 3,5 | 5,8 | 0,63–3,84 | 0,01 | 47,10 |
| Объем опухоли согласно маммографии, см ³ Tumor volume according to mammography, cm ³ | 3,5 | 5,6 | 0,40–3,85 | 0,07 | 35,52 |

Таблица 3. Анализ pT в зависимости от T

Table 3. Analysis of pT depending on T

| Показатель Parameter | Категория Category | T1, n (%) | T2, n (%) | p |
|-------------------------|-----------------------|------------|-----------|---------|
| pT | pT1 | 123 (88,5) | 20 (26,0) | <0,001* |
| | pT2 | 16 (11,5) | 56 (72,7) | |
| | pT3 | 0 | 1 (1,3) | |

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences in parameters are statistically significant ($p < 0.05$).

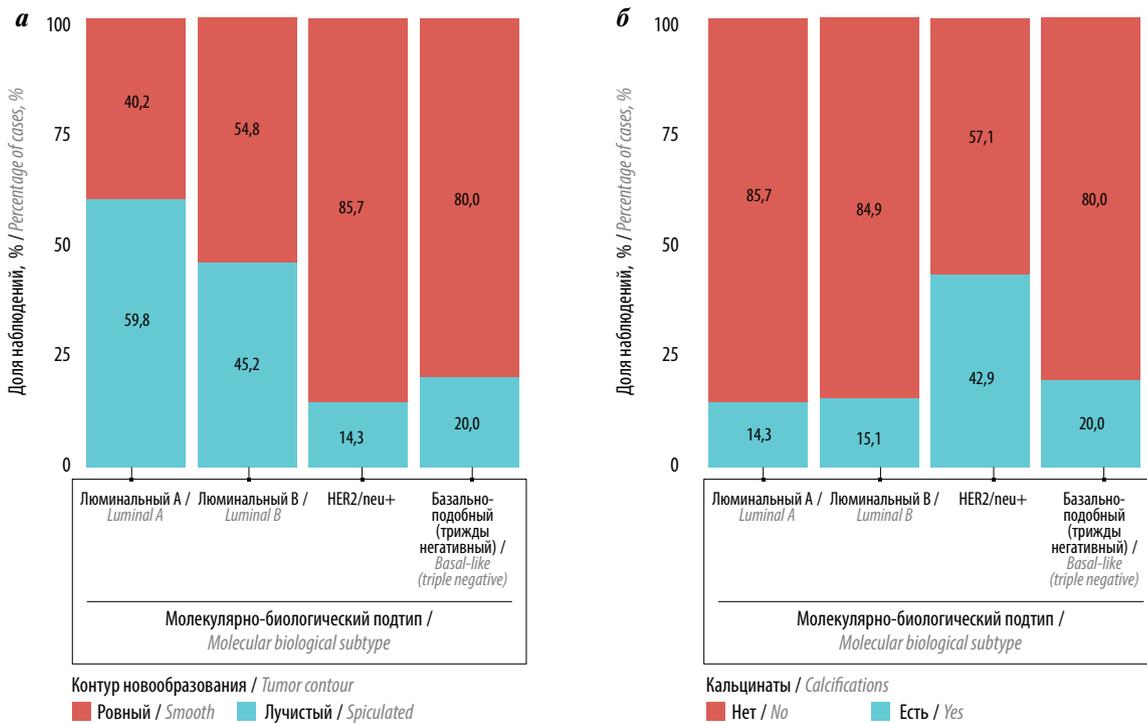


Рис. 8. Визуализация распределения контуров новообразования (а) и наличия кальцинатов в краях или структуре опухоли (б) в зависимости от молекулярно-биологического подтипа

Fig. 8. Visualization of the distribution of tumor contours (a) and the presence of calcifications in the edges or structure of the tumor (б) depending on the molecular biological subtype

метод – χ^2 Пирсона). Также, несмотря на ограниченный объем выборки, установлено, что для HER2/neu-положительных новообразований свойственно присутствие кальцинатов ($p = 0,015$; используемый метод – χ^2 Пирсона).

Нами был проведен анализ контуров новообразования и наличия рака *in situ* в краях опухоли по данным исследования операционного материала. Согласно результатам этого анализа, вероятность обнаружения карциномы *in situ* по краю опухоли в группе новообразований с лучистыми контурами была значительно выше по сравнению с группой новообразований с ровными/неровными контурами ($p < 0,001$; 95 % доверительный интервал 2,271–7,045; используемый метод – χ^2 Пирсона).

Также в результате анализа выявлено, что вероятность обнаружения карциномы *in situ* по краю опухоли в группе новообразований с кальцинатами в структуре или по краю была значительно выше по сравнению с группой новообразований без кальцинатов (95 % доверительный интервал 1,083–4,682) (рис. 9).

Обсуждение

В этой работе мы исследовали взаимосвязь между маммографическими характеристиками и молекулярно-биологическими подтипами РМЖ. Люминальные подтипы продемонстрировали значимую

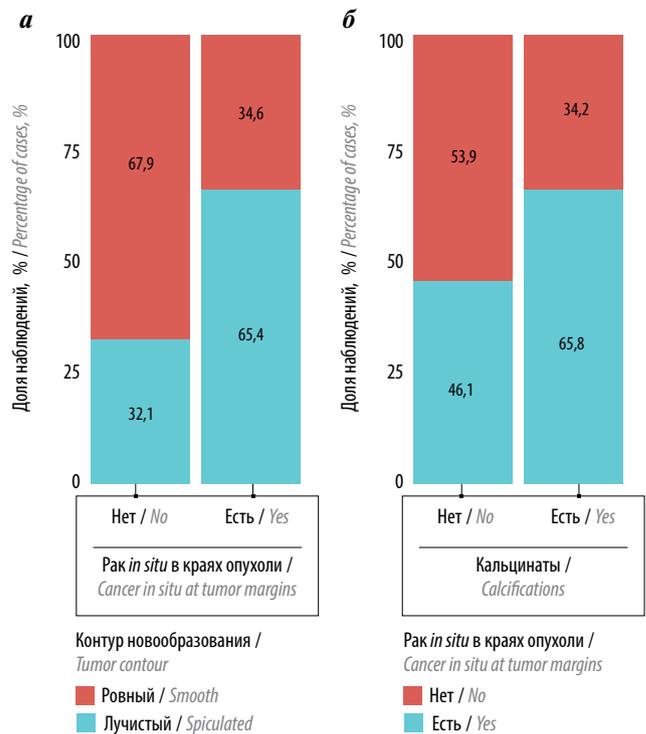


Рис. 9. Визуализация распределения рака *in situ* в зависимости от контуров новообразования (а) и от наличия кальцинатов в краях или структуре опухоли (б)

Fig. 9. Visualization of the distribution of cancer *in situ* depending on the contours of the tumor (a) and on the presence of calcifications in the edges or structure of the tumor (б)

положительную корреляцию с наличием спикурообразных краев, в отличие от трижды негативных форм, что также подтверждается другими исследованиями [5, 7, 16].

Опухоли с микрокальцификатами, обнаруженные на маммограмме, были тесно связаны со сверхэкспрессией HER2. В работах D. Сен и соавт., Т.А. Patel и соавт. также было отмечено, что опухоли с наличием амплификации HER2 с большей вероятностью будут иметь гетерогенные и плеоморфные микрокальцификации на маммограммах [17, 18].

Учитывая связь между спикурообразными (лучистыми) контурами, кальцинатами по краю новообразования и разрастанием рака *in situ*, врачам-онкологам и рентгенологам следует обращать внимание на контур новообразования при планировании операции, в частности при органосохраняющих операциях. Поскольку при определении размеров новообразования по данным маммографии и гистологическом исследовании край опухоли является наиболее плотным, видимым участком, а лучистый контур может быть признаком разрастания рака *in situ* и не учитываться при расчете объема

резекции, новообразования с лучистыми контурами или с кальцинатами в структуре и/или по контуру опухоли могут быть причиной нерадикальной операции с последующей ререзекцией или изменением объема оперативного вмешательства. В связи с этим при планировании органосохраняющей операции при люминальных и HER2-положительных подтипах РМЖ рекомендуется учитывать не только размер новообразования, но и перитуморальную область.

Выводы

Основные молекулярные подтипы РМЖ, такие как люминальный А и В, базальноподобный и HER2-положительный, имеют характерные признаки на маммограмме, что может служить основой для проведения неинвазивной биопсии и уже на этапе диагностики позволяет предположить возможный молекулярно-биологический подтип. При планировании органосохраняющих операций на молочной железе рекомендуется мультимодальная диагностика с участием рентгенологов, онкологов и хирургов для обеспечения оптимального хирургического и последующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Factsheets. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-cancers>.
2. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Министерство здравоохранения России, 2021. Clinical recommendations "Breast cancer". Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.).
3. Mayerhoefer M.E., Materka A., Langs G. et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med* 2020;61(4):488–95. DOI: 10.2967/jnumed.118.222893
4. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016;278(2):563–77. DOI: 10.1148/radiol.2015151169
5. Boisserie-Lacroix M., Hurtevent-Labrot G., Ferron S. et al. Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(11):1069–80. DOI: 10.1016/j.diii.2013.04.010
6. Ko E.S., Lee B.H., Kim H.A. et al. Triple-negative breast cancer: Correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol* 2010;20(5):1111–7. DOI: 10.1007/s00330-009-1656-3
7. Shin H.J., Kim H.H., Huh M.O. et al. Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. *Br J Radiol* 2011;84(997):19–30. DOI: 10.1259/bjr/92960562
8. Chen J.H., Agrawal G., Feig B. et al. Triple-negative breast cancer: MRI features in 29 patients. *Ann Oncol* 2007;18(12):2042, 2043. DOI: 10.1093/annonc/mdm504
9. Rashmi S., Kamala S., Murthy S.S. et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *Indian J Radiol Imaging* 2018;28(3):354–61. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_78_18
10. Sonthineni C., Mohindra N., Agrawal V. et al. Correlation of digital mammography and digital breast tomosynthesis features of self-detected breast cancers with human epidermal growth factor receptor type 2/neu status. *South Asian J Cancer* 2019;8(3):140–4. DOI: 10.4103/sajc.sajc_300_18
11. Taneja S., Evans A.J., Rakha E.A. et al. The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive breast cancer. *Clin Radiol* 2008;63(11):1228–35. DOI: 10.1016/j.crad.2008.06.006
12. Yamaguchi J., Ohtani H., Nakamura K. et al. Prognostic impact of marginal adipose tissue invasion in ductal carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 2008;130:382–8. DOI: 10.1309/MX6KKA1UNJ1YG8VN
13. Tchou J., Kossenkov A.V., Chang L. et al. Human breast cancer associated fibroblasts exhibit subtype specific gene expression profiles. *BMC Med Genomics* 2012;5:39. DOI: 10.1186/1755-8794-5-39
14. Park S.Y., Kim H.M., Koo J.S. Differential expression of cancer-associated fibroblast-related proteins according to molecular subtype and stromal histology in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:727–41. DOI: 10.1007/s10549-015-3291-9
15. Liu S., Wu X.D., Xu W.J. et al. Is There a correlation between the presence of a spiculated mass on mammogram and luminal a subtype breast cancer? *Korean J Radiol* 2016;17(6):846–52. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.6.846
16. Попова А.Ю., Гажонова В.Е., Демидов С.М., Казанцева Н.В. Радиомические характеристики различных биотипов рака молочной железы стадии T1. Лучевая диагностика, лучевая терапия 2023;6(4):34–41. Popova A.Yu., Gazhonova V.E., Demidov S.M., Kazantseva N.V. Radiomic characteristics of different biotypes of stage T1 breast cancer. *Luhevaya diagnostika, luhevaya terapiya = Radiodiagnosics, Radiotherapy* 2023;6(4):34–41. (In Russ.).
17. Cen D., Xu L., Li N. et al. BI-RADS 3-5 microcalcifications can preoperatively predict breast cancer HER2 and luminal a molecular subtype. *Oncotarget* 2017;8:13855–62. DOI: 10.18632/oncotarget.14655
18. Patel T.A., Puppala M., Ogunti R.O. et al. Correlating mammographic and pathologic findings in clinical decision support using natural language processing and data mining methods. *Cancer* 2017;123:114–21. DOI: 10.1002/cncr.30245

Вклад авторов

О.С. Ходорович: разработка дизайна исследования;

Л.Б. Канахина, А.А. Калинина-Масри: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Т.В. Шерстнева, Ш.М. Дибирова: написание статьи.

Authors' contributions

O.S. Khodorovich: study design development;

L.B. Kanakhina, A.A. Kalinina-Masri: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;

T.V. Sherstneva, Sh.M. Dibirova: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Ходорович / O.S. Khodorovich: <https://orcid.org/0000-0002-6014-4597>

Т.В. Шерстнева / T.V. Sherstneva: <https://orcid.org/0000-0002-3261-0984>

Л.Б. Канахина / L.B. Kanakhina: <https://orcid.org/0000-0003-0260-1478>

Ш.М. Дибирова / Sh.M. Dibirova: <https://orcid.org/0000-0001-9657-7776>

А.А. Калинина-Масри / A.A. Kalinina-Masri: <https://orcid.org/0000-0002-8265-1848>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. Пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43>

Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы)

Т.И. Севостьянова¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, О.И. Понасенко¹, В.А. Лященко¹, Ш.Р. Абдуллаева¹, Л.В. Филатова¹, Ж.В. Брянцева¹, Б.С. Каспаров¹, Р.М. Палтуев¹, В.В. Семиглазов^{1,3}, П.В. Криворотько¹, С.Н. Новиков¹, В.Ф. Семиглазов¹

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;

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

Контакты: Татьяна Юрьевна Семиглазова tsemiglazova@mail.ru

Комбинированные методы терапии олигометастатического рака молочной железы (ОМРМЖ) на основе системного лекарственного лечения и локальных методов лечения – стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) или хирургического лечения – не включены в действующие клинические рекомендации. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендует использование методов локального контроля для больных ОМРМЖ без учета биологического подтипа опухоли. В данном обзоре представлено современное понимание олигометастатического биологического подтипа на основе данных клинических исследований по этой теме, которое могло бы способствовать в принятии решений в реальной клинической практике.

Цель обзора – анализ эффективности комбинированных методов лечения: системной лекарственной терапии и локальных методов лечения (СТЛТ) или хирургического лечения ОМРМЖ различных молекулярно-генетических подтипов.

Для оценки клинической эффективности различных подходов к лечению ОМРМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли был проведен поиск научных публикаций в библиографической базе данных Medline. Проспективные и ретроспективные исследования демонстрируют повышение эффективности лечения путем комбинации системной терапии и методов локального контроля (хирургическое лечение или СТЛТ) ОМРМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли. При гормоноположительном ОМРМЖ с поражением костей наиболее предпочтительно проведение СТЛТ, тогда как при висцеральных олигометастазах – хирургическое лечение. Для иммунокомпетентных опухолей трижды негативного и HER2-положительного (HER2+) биологических подтипов рака молочной железы хирургическое лечение олигометастатического биологического подтипа не рекомендуется, за исключением случаев, когда положительный статус HER2 сочетается с высоким уровнем экспрессии гормональных рецепторов или метастатическим поражением костей.

Результаты текущих проспективных исследований с акцентом на определенные биологические подтипы рака молочной железы помогут в дальнейшем определить роль этой стратегии в лечении данной когорты пациентов. Понимание биологических характеристик ОМРМЖ позволит персонализировать лечение данной категории больных.

Ключевые слова: олигометастатический рак молочной железы, комбинированное лечение, стереотаксическая лучевая терапия, хирургическое лечение

Для цитирования: Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И. и др. Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):31–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43>

The role of local and systemic control methods in the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account biological subtypes (literature review)

T.I. Sevostyanova¹, T. Yu. Semiglazova^{1, 2}, O.I. Ponassenko¹, V.A. Lyaschenko¹, Sh. R. Abdullaeva¹, L. V. Filatova¹, Zh. V. Bryantseva¹, B.S. Kasparov¹, R.M. Paltuev¹, V.V. Semiglazov^{1, 3}, P.V. Krivorotko¹, S.N. Novikov¹, V.F. Semiglazov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, 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;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Tatyana Yuryevna Semiglazova tsemiglazova@mail.ru

Combined methods of treatment of oligometastatic breast cancer (OMBC) based on systemic drug treatment and local treatment methods – stereotactic radiation therapy (SRT) or surgical treatment – are not included in current clinical guidelines. The European Society of Medical Oncology (ESMO) recommends the use of local control methods for patients with breast cancer without taking into account the biological subtype of the tumor. This review presents a modern understanding of the oligometastatic biological subtype based on data from clinical studies on this topic, which could contribute to decision-making in real clinical practice.

The aim of the review is analysis of the effectiveness of combined treatment methods: systemic drug therapy and local treatment methods (SRT) or surgical treatment of breast cancer of various molecular genetic subtypes.

To assess the clinical effectiveness of various approaches to the treatment of breast cancer, depending on the biological subtype, a search was conducted for scientific publications in the Medline bibliographic database. Prospective and retrospective studies demonstrate an increase in the effectiveness of treatment through a combination of systemic therapy and local control methods (surgical treatment or SRT) OMBC depending on the biological subtypes. In hormone-positive breast cancer with bone damage, SRT is most preferable, whereas in visceral oligometastases, surgical treatment is recommended. For immunocompetent tumors of triple-negative and HER2-positive biological subtypes of breast cancer, surgical treatment of OMBC is not recommended, except in cases where the positive status of HER2 is combined with a high level of expression of hormonal receptors or metastatic bone damage.

The results of current prospective studies focusing on certain biological subtypes of breast cancer will help further determine the role of this strategy in the treatment of this cohort of patients. Understanding the characteristics of the tumor process in breast cancer will allow you to personalize the treatment of patients with this disease.

Keywords: oligometastatic breast cancer, combined treatment, stereotactic radiation therapy, surgical treatment

For citation: Sevostyanova T.I., Semiglazova T.Yu., Ponassenko O.I. et al. The role of local and systemic control methods in the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account biological subtypes (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):31–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43>

Введение

Термин «олигометастазы» был сформулирован в 1995 г. двумя учеными: Samuel Hellman и Ralph Weichselbaum. Согласно теории авторов, если первичный очаг находится под контролем, дополнительное локальное воздействие на олигометастазы приведет к увеличению показателя выживаемости без прогрессирования [1]. В 2018 г. профессор Ralph Weichselbaum получил премию памяти Дэвида А. Карновского за развитие концепции олигометастатического процесса. И уже в 2020 г. группой международных экспертов Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) был опубликован консенсус, регламентирующий классификацию олигометастатической болезни (ОМБ), но не подходы к лечению этого состояния. Согласно консенсусу, в настоящее время под ОМБ подразумевают состояние злокачественного процесса с на-

личием 1–5 отдаленных метастазов, потенциально излечимых при помощи методов локального контроля, включающее такие 4 основные состояния, как:

- синхронная ОМБ – состояние, при котором отдаленные метастазы диагностируются одновременно с первичной опухолью;
- олигорецидив (метахронная ОМБ) – состояние, при котором олигометастазы диагностируются после окончания системного метастатического заболевания;
- олигопрогрессирование (метахронная ОМБ) – состояние, при котором наблюдается рост одного или нескольких метастатических очагов при стабилизации первичной опухоли и других очагов на фоне системной терапии;
- олигоперсистенция – состояние, при котором наблюдается стабилизация всех метастатических очагов на фоне системного лечения [2] (рис. 1).

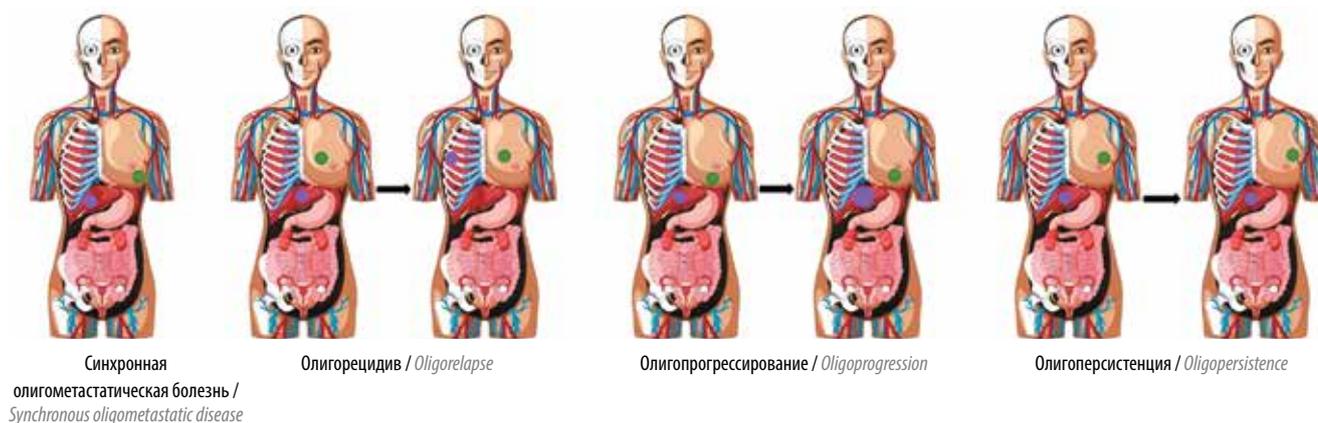


Рис. 1. Основные формы олигOMETASTATической болезни

Fig. 1. Main forms of oligometastatic disease

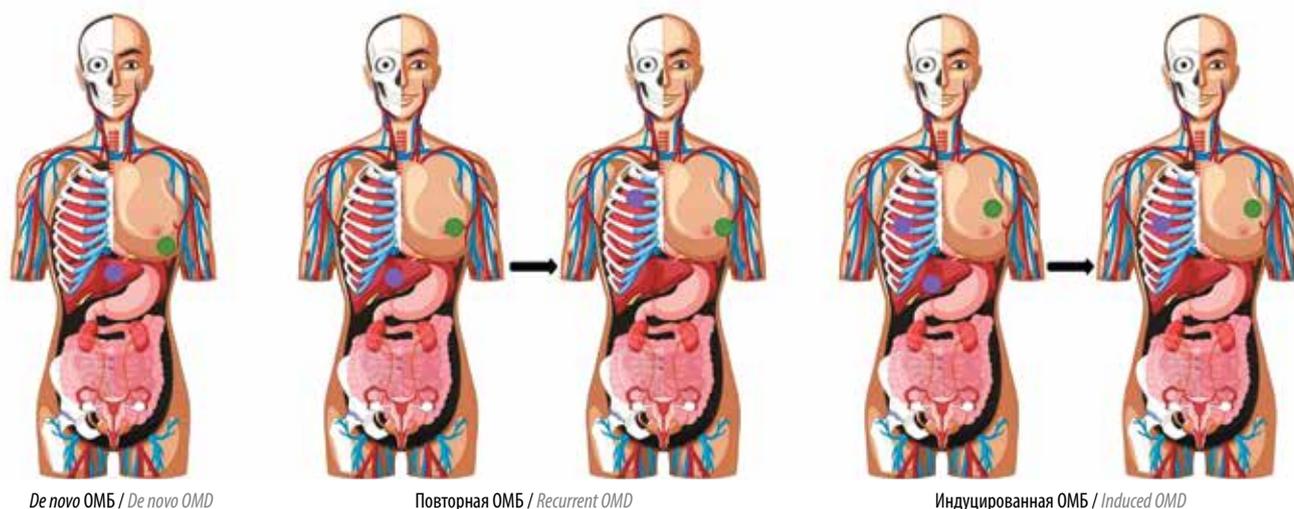


Рис. 2. Фазы олигOMETASTATической болезни (ОМБ)

Fig. 2. Phases of oligometastatic disease (OMD)

Вместе с тем были предусмотрены и 3 фазы ОМБ, которые могут находиться в вышеперечисленных состояниях:

- *de novo* ОМБ – впервые выявленная ОМБ:
 - синхронная;
 - олигорецидив;
 - олигопрогрессирование;
- повторная ОМБ – ранее леченная ОМБ, диагностированная снова:
 - олигорецидив;
 - олигопрогрессирование;
 - олигоперсистенция;
- индуцированная ОМБ – ранее диагностированная полиметастатическая болезнь:
 - олигорецидив;
 - олигопрогрессирование;
 - олигоперсистенция [2] (рис. 2).

Таким образом, олигорецидив, олигопрогрессирование и олигоперсистенция не являются постоянным

состоянием для больного ОМРМЖ, а могут переходить друг в друга в зависимости от ответа на системное и/или локальное противоопухолевое лечение.

Данные ретроспективных клинических исследований показывают, что пациенты с ограниченной метастатической нагрузкой и успешно применяемыми методами местного лечения, такими как хирургия или стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) в комбинации с системной терапией, могут рассчитывать на достижение длительного полного ответа [3] (рис. 3).

Применение системного лекарственного лечения и стереотаксической лучевой терапии: эффективность и безопасность

Стереотаксическая лучевая терапия – вид дистанционной лучевой терапии, позволяющий в короткие сроки проводить максимально точную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Метод был

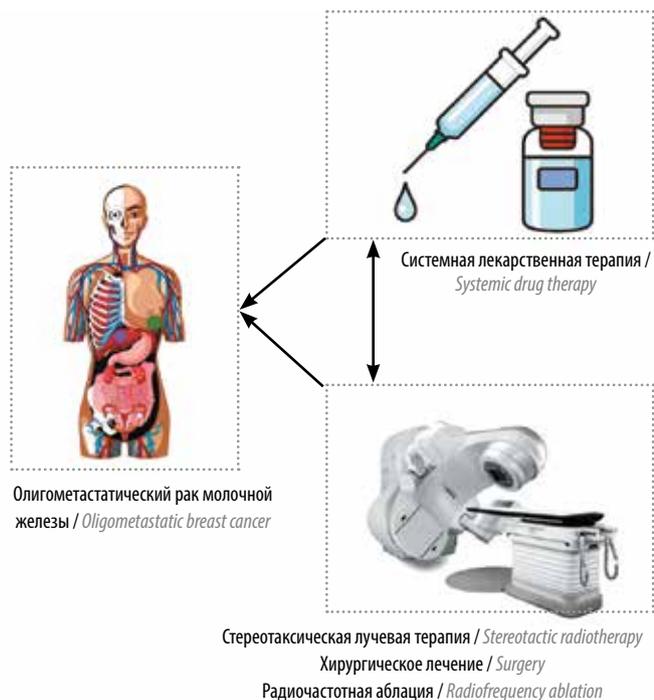


Рис. 3. Мультимодальный подход к лечению олигометастатического рака молочной железы с учетом биологического подтипа опухоли

Fig. 3. Multimodal approach to the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account the biological subtype of the tumor

внедрен в практику в 1967 г. и долгое время применялся только при лечении интракраниального опухолевого распространения. Лишь в 90-е годы XX века СТЛТ начали использовать для лечения экстракраниальных метастазов. В 2001 г. СТЛТ для лечения экстракраниальной патологии была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США, а в настоящее время она включена в мировые стандарты лечения [4].

Следует отметить, что с биологической точки зрения, в дополнение к прямой цитотоксичности СТЛТ может задействовать новый механизм радиационно-индуцированного повреждения опухолевой ткани, включающий повреждение микрососудов и эндотелиальный апоптоз, что приводит к нарушению микроциркуляторного русла и гибели ткани, питаемой этой сосудистой сетью. Более того, СТЛТ может также индуцировать эффект вакцинации *in situ*, способный активировать механизмы клеточного противоопухолевого иммунитета [5].

Для достижения большего эффекта возникает идея комбинации системной лекарственной терапии с методами локального контроля, в частности СТЛТ. Согласно результатам ретроспективных исследований, применение комбинированного лечения дает синергетический эффект, однако следует учитывать безопасность применяемой комбинации. В обзорной статье I. Meattini и соавт. представлены перечень таргетных

препаратов и степень безопасности их комбинации с лучевой терапией (табл. 1). Так, например, применение иммунотерапии в комбинации с лучевой терапией безопасно, и возможно их совместное применение. Применение PI3K-ингибиторов совместно с лучевой терапией не рекомендуется по причине неизвестной степени увеличения токсичности. Сочетание PARP-ингибиторов с методом локального контроля, несмотря на увеличение эффективности, следует проводить с осторожностью по причине роста частоты токсических эффектов. Применение анти-HER2-терапии совместно с лучевой терапией безопасно и потенцирует эффект лечения [6].

Применение стереотаксической лучевой терапии при олигометастатической болезни различных локализаций

Роль СТЛТ в лечении ОМБ изучена в ряде проспективных и ретроспективных исследований.

В июне 2020 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты исследования SABR-COMET – открытого рандомизированного международного исследования II фазы [7]. В этом исследовании 99 пациентов с ОМБ различных локализаций были стратифицированы по количеству метастатических очагов (1–3 очага против 4–5 очагов) и рандомизированы в соотношении 1:2 в группы стандартных методов лечения и комбинированного метода лечения (системная терапия + СТЛТ). Наиболее распространенными типами первичных опухолей были опухоли молочной железы ($n = 18$), легких ($n = 18$), толстой кишки ($n = 18$) и предстательной железы ($n = 16$). Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), а вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования (ВБП), токсичность и качество жизни. Медиана срока наблюдения составила 51 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 46–58), медиана ОВ – 28 мес (95 % ДИ 18–39) в группе системной лекарственной терапии и 50 мес в группе экспериментального комплексного лечения (отношение рисков (ОР) 0,471; $p = 0,006$), 5-летняя ОВ – 17,7 и 42,3 % соответственно. Прогрессирование заболевания произошло у 74 пациентов: 88 % в контрольной группе и 68 % в экспериментальной группе. Применение лучевой терапии статистически значимо увеличивало ВБП: 5,4 мес против 11,6 мес (ОР 0,48; $p = 0,001$). Повторная СТЛТ понадобилась 30 % пациентов, выживших в течение 5 лет. Стоит отметить, что применение СТЛТ не было связано с увеличением числа осложнений II–V степени тяжести и не влияло на качество жизни пациентов [7]. Исследование SABR впервые показало многообещающие результаты сочетанной терапии ОМБ при различных злокачественных опухолях.

Чувствительность рака молочной железы (РМЖ) к лучевой терапии была также изучена в проспективном

Таблица 1. Применение системного лекарственного лечения и стереотаксической лучевой терапии: эффективность и безопасность
Table 1. Use of systemic drug treatment and stereotactic radiotherapy: efficacy and safety

| Группа препаратов Group of drugs | Препарат Drug | Эффективность Efficiency | Токсичность Toxicity | Рекомендации по сочетанному применению Recommendations for combined use |
|---|--|-----------------------------|--|--|
| CDK4/6-ингибиторы CDK4/6 inhibitors | Палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб Palbociclib, ribociclib, abemaciclib | Увеличивается Increases | Увеличивается Increases | С осторожностью Carefully |
| PI3K-ингибиторы PI3K inhibitors | Алпелисиб Alpelisib | Увеличивается Increases | Неизвестна Unknown | Не рекомендуется Not recommended |
| Анти-HER2-таргетные препараты Anti-HER2 targeted drugs | Трастузумаб Trastuzumab | Увеличивается Increases | Безопасно Safely | Возможно Maybe |
| | Пертузумаб Pertuzumab | Увеличивается Increases | Безопасно Safely | Возможно Maybe |
| | Лапатиниб Lapatinib | Увеличивается Increases | Безопасно Safely | Возможно Maybe |
| | Трастузумаб эмтанзин Trastuzumab emtansine | Неизвестна Unknown | Неизвестна/безопасно Unknown/safely | С осторожностью Carefully |
| PARP-ингибиторы PARP inhibitors | Олапариб Olaparib | Увеличивается Increases | Увеличивается Increases | С осторожностью Carefully |
| | Талазопариб Talzoparib | Увеличивается Increases | Увеличивается Increases | С осторожностью Carefully |
| Иммунотерапия Immunotherapy | Атезолизумаб Atezolizumab | Неизвестна Unknown | Безопасно Safely | Возможно Maybe |
| | Пембролизумаб Pembrolizumab | Неизвестна Unknown | Безопасно Safely | Возможно Maybe |

исследовании M.T. Milano и соавт., в которое были включены 129 пациентов с ОМБ, из которых 32 % имели ОМРМЖ ($n = 39$). У больных ОМРМЖ медиана срока наблюдения составила 4,5 года (7,1 года для 16 из 39 пациентов, оставшихся в живых на момент последнего контрольного визита) по сравнению с 1,7 года у пациентов с другими опухолями (7,3 года для 7 из 82 пациентов, оставшихся в живых на момент последнего контрольного визита). При ОМРМЖ частота 2-летней ОВ, доля случаев без отдаленного прогрессирования заболевания и частота локального контроля составили 74, 52 и 87 % соответственно, в то время как у пациентов с другими опухолями – 39, 28 и 74 % соответственно. Наблюдалось значимое увеличение 6-летней ОВ (47 %) у больных ОМРМЖ по сравнению с другими гистологическими подтипами (9 %). Согласно результатам многофакторного анализа, метастатическое поражение костей и единичный метастатический очаг были связаны со снижением риска смерти в 4 и 3 раза соответственно ($p = 0,055$) [8].

Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при различных биологических подтипах рака молочной железы. Гормоноположительный олигометастатический рак молочной железы

На ASCO 2022 были представлены результаты II фазы исследования NRG-BR002, в которое были включены больные ОМРМЖ с ≤ 4 экстракраниальными метастазами. Все метастатические очаги подвергались СТЛТ, а максимальный диаметр любого метастаза составлял 5 см. Пациенты были стратифицированы по количеству метастазов, статусу гормональных рецепторов, статусу HER2 и предшествующей системной терапии по поводу метастатического РМЖ. У большинства ($n = 99$ (79 %)) пациентов наблюдался эстроген-рецептор-положительный (ER+) HER2-отрицательный (HER2-) подтип опухоли. Трижды положительный и трижды негативный подтипы наблюдались в 13 (10 %) и 10 (8 %) случаях соответственно. Наименьшую по численности подгруппу (3 (2 %)) составляли пациенты

с HER2+ биологическим подтипом. При медиане срока наблюдения 36 мес у больных ОМРМЖ, получавших комплексное лечение, ВБП составила 19,5 мес против 23 мес у пациентов, получавших только системную терапию, а 3-летняя ОВ – 68,9 % (95 % ДИ 55,1–82,6) против 71,8 % (95 % ДИ 58,9–84,7) соответственно [9].

Таким образом, добавление СТЛТ к стандартной системной терапии не привело к увеличению ВБП или ОВ у больных в основном ER+ ОМРМЖ. Однако важно отметить, что наблюдение в течение 36 мес не является пределом для больных ОМРМЖ.

В 2020 г. был опубликован ретроспективный многоцентровой анализ данных 49 пациентов, получавших местное лечение по поводу ER+ HER2– рецидивирующего ОМРМЖ. Оценивались такие показатели, как ВБП и ОВ. Методы локального контроля применялись у 33 (67,3 %) пациентов: 27 (82 %) получили лучевую терапию, 5 (18 %) – хирургическое лечение, к 1 пациентке были применены оба метода лечения. Выбор в пользу лучевой терапии был обусловлен локализацией олигометастазов: у большинства пациентов (23 (69,7 %)) диагностировано поражение костей. Наблюдалось значительное увеличение медианы ВБП у больных ОМРМЖ, получивших СТЛТ и/или хирургическое вмешательство (30,0 мес против 18,0 мес, $p = 0,049$), однако это не привело к статистически значимому увеличению медианы ОВ (72,3 мес против 91,0 мес, $p = 0,272$) [10].

Результаты данного ретроспективного анализа значительно отличаются от результатов SABR-COMET, что может быть связано с заведомо благоприятным прогнозом у больных ER+ РМЖ и локализацией метастазов в костях у большинства пациентов.

Данные о положительном влиянии СТЛТ у больных ОМРМЖ подтверждаются проспективным австралийским исследованием, в которое было включено 15 пациенток с олигометастатическим поражением костей (количество метастатических очагов от 1 до 3). Большинство (13 (86 %)) пациентов имели ER+ РМЖ, и только у 1 пациентки наблюдался трижды негативный ОМРМЖ. При медиане срока наблюдения 24 мес выживаемость без локального прогрессирования составила 100 %, а выживаемость без отдаленного прогрессирования – 67 %. Болевой синдром как наиболее частое побочное явление при проведении СТЛТ наблюдался у 14 (93 %) пациентов. Выраженной токсичности (III или IV степени) отмечено не было [11].

Итальянское исследование II фазы, проведенное М. Trovo и соавт. (2017), включало 54 пациента с ОМРМЖ (количество метастатических очагов <6, общее количество 92). Распределение метастазов было следующим: 60 поражений скелета, 23 – лимфатических узлов, 4 – легких, 5 – печени. В исследование были включены пациенты с различными биологическими подтипами РМЖ: у 43 (80 %) был ER+ подтип, у 7 (13 %) –

трижды негативный, у оставшихся 4 пациентов – HER2+. Сорок восемь (89 %) пациентов получали системную терапию одновременно с лучевой терапией. Гормональная терапия была назначена 9 (17 %) пациентам, химиотерапия – 35 (65 %), трастузумаб – 6 (11 %) пациентам с ОМРМЖ. СТЛТ или интенсивно-модулированная лучевая терапия (методы локального контроля) проводилась одновременно с системной терапией в 89 % случаев. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными конечными точками – ОВ, локальный контроль и токсичность проводимого лечения. При медиане срока наблюдения 30 мес 1- и 2-летняя ВБП составила 75 и 53 % соответственно. Двухлетний локальный контроль и ОВ составили 97 и 95 % соответственно. При проведении комплексного лечения не было зарегистрировано токсичности III степени [12].

В систематический обзор, опубликованный Т.Г. Уоо и соавт. (2017), было включено 43 ретроспективных исследования с участием 1686 пациентов, перенесших резекцию печени по поводу метастатического РМЖ. Большая часть пациентов имела гормоноположительный биологический подтип РМЖ. Резекция R0 была выполнена в 83 % случаев. Медиана ОВ составила 36 мес. В то же время медиана 1-, 3- и 5-летней ОВ составила 90, 56 и 37 % соответственно [13].

Было проведено проспективное исследование, в которое включена 81 пациентка, получившая хирургическое лечение по поводу метастатического поражения легких. У 81,5 % пациенток была достигнута резекция R0, что связано со значительно более длительной медианой ОВ, чем после резекции R1 или R2 (103,4 мес по сравнению с 23,6 и 20,2 мес соответственно, $p < 0,001$). При многофакторном анализе такие факторы, как резекция R0 и гормоноположительный биологический подтип опухоли, увеличивали ОВ. Наличие метастазов в лимфатических узлах средостения и подвздошных лимфатических узлах коррелировало со снижением выживаемости только при однофакторном анализе (32,1 мес против 103,4 мес, $p = 0,095$) [14].

В 2012 г. был опубликован ретроспективный анализ данных 75 пациентов, получавших лечение по поводу ОМРМЖ с апреля 1980 г. по март 2010 г. Исследователи идентифицировали ОМБ как заболевание, при котором метастазами поражается 1–2 органа при количестве метастатических очагов <5 (на 1 орган) и размерах очагов <5 см. Метастатическое поражение внутренних органов было обнаружено примерно в половине случаев (48 %). Метастазы в печени – случаи с наихудшим прогнозом – были обнаружены у 10 пациентов. Биологические подтипы РМЖ были распределены следующим образом: люминальный А – 35 % случаев, трижды негативный – 24 %, HER2+ и люминальный В – 17 и 9 % случаев соответственно. Как правило, первым

этапом проводилась системная лекарственная терапия. По достижении полного или частичного ответа дополнительно применялись методы локального контроля (хирургическое лечение или лучевая терапия) и продолжалась системная терапия (при отсутствии клинических проявлений заболевания). В 44 (59 %) случаях наблюдалось метастатическое поражение 1 органа, в 31 (41 %) – 2 органов. Частичный или полный ответ при применении только системной терапии был достигнут в 48,5 и 47,1 % случаев соответственно при общей частоте ответа 95,6 %. При применении комбинированного лечения полный ответ был отмечен в 64 % случаев, частичный – в 30,7 % (при общем объективном ответе в 94,7 %). Показатели полного ответа при применении системной терапии (60,5 %) и комбинированного лечения (79,5 %) были значительно выше у пациентов, имеющих метастатическое поражение 1 органа. В тех случаях, когда достигался полный ответ, ОВ была статистически значимо выше, чем у пациентов, достигших частичного ответа или стабилизации заболевания ($p = 0,0001$). Предполагаемая медиана ОВ в случаях полного ответа составила 192,2 мес, ОВ при 60-месячном наблюдении – 92,4 % (95 % ДИ 84,5–100), при 120-месячном – 79,6 % (95 % ДИ 67,0–94,6), при 180-месячном – 68,9 % (95 % ДИ 52,8–89,8) и при 240-месячном – 45,9 % (95 % ДИ 27,0–78,2). Безрецидивная выживаемость составила 45,0 % через 5 лет (95 % ДИ 34,6–58,6) и 27,4 % через 10, 15 и 20 лет (95 % ДИ 17,9–42,0). Три пациента по достижении полного ответа далее жили без признаков прогрессирования заболевания [15].

В 2021 г. исследователи опубликовали обновленный отчет, исключая случаи изолированного локального рецидива. Средняя продолжительность наблюдения составила 151 (12–350) мес. Без учета случаев локального рецидива ОВ составила 28,3 и 18,9 %, а БРВ – 26,7 % через 20 и 25 лет соответственно. При многофакторном анализе поражение 1 органа и 3 или менее метастатических поражений на орган были связаны с более длительным интервалом без прогрессирования и без рецидивов [16].

В 2021 г. T.G. Steenbruggen и соавт. опубликовали результаты исследования реальной клинической практики, в которое было включено 517 пациентов, получивших лечение по поводу ОМРМЖ (количество метастатических очагов ≤ 3) в период с 2000 по 2007 г. Метастатическое поражение костей встречалось в 55,9 % ($n = 289$) случаев, печени – в 34 % ($n = 176$), легких – в 10,4 % ($n = 54$). Большинство (315 (60,9 %)) пациентов, включенных в исследование, имели ER+ биологический подтип опухоли. Примерно у одинакового числа пациентов наблюдались трижды положительный и HER2+ подтипы РМЖ – 63 (12,2) и 66 (12,7 %) пациентов соответственно. Наименьшую когорту пациентов (36 (7 %)) составляли больные

с трижды негативным биологическим подтипом. Методы локального контроля первичной опухоли применялись в 215 (41,6 %) случаях: хирургическое лечение ($n = 125$), лучевая терапия ($n = 30$) или комбинация этих методов ($n = 60$). Также эти методы применялись у пациентов и в отношении олигометастатических очагов (124 (24 %)): 104 пациента получили СТЛТ, 15 – хирургическое лечение, 4 – комбинацию этих методов, 1 – термическую абляцию. По результатам исследования, 10-летняя ОВ у пациентов с ≤ 3 метастатическими очагами составила 14,9 % по сравнению с 3,4 % у пациентов с более чем 3 метастазами ($p < 0,001$). Факторы, связанные с повышением ОВ и ВБП у пациенток с ОМБ вне зависимости от локального контроля первичной опухоли включали пре- и перименопаузальный статус, отсутствие метастазов в легких и методы локального контроля метастатических очагов [17]. Результаты исследований представлены в табл. 2.

Согласно анализу результатов данных исследований, можно предположить, что при ER+ ОМРМЖ проведение СТЛТ оправданно при метастатическом поражении костей. При висцеральных метастазах предпочтительно использовать хирургический метод лечения в комбинации с системной лекарственной терапией.

Трижды негативный олигометастатический рак молочной железы

В 2011 г. был опубликован систематический обзор, включающий 19 исследований и данные 533 пациентов с РМЖ различных биологических подтипов, которым выполнялось хирургическое удаление метастатических очагов печени. Согласно представленным данным, среднее время до появления метастатических очагов в печени составило 40 мес, смертность и частота осложнений – 0 и 21 % соответственно, медиана ОВ – 40 мес, а медиана 5-летней выживаемости – 40 %. При многофакторном анализе такие показатели, как положительный край резекции (R1, R2) и гормонорезистентный ОМРМЖ, являлись факторами негативного прогноза [18].

В 2022 г. были опубликованы результаты проспективного исследования E2108, в которое было включено 256 пациентов с ОМРМЖ. На первом этапе участники получали системную терапию в течение 16–32 нед в зависимости от биологического подтипа опухоли. В случае отсутствия прогрессирования заболевания по данным контрольного обследования пациентов рандомизировали в 2 группы: продолжение системной лекарственной терапии ($n = 131$) и хирургическое лечение первичной опухоли с последующей лучевой терапией ($n = 125$). Распределение биологических подтипов РМЖ в группе хирургического лечения было следующим: у большинства (73 (60,8 %)) пациентов диагностирован ER+ HER2– подтип, HER2+ и трижды негативный

Таблица 2. Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при гормоноположительном олигометастическом раке молочной железы**Table 2.** Use of systemic drug treatment and local control methods for hormone-positive oligometastatic breast cancer

| Автор/исследование Author/study | Тип исследования (результат исследования) Type of study (research result) | Число участников Number of participants | Тип лечения Type of treatment | Результаты Results |
|------------------------------------|---|--|---------------------------------------|--|
| S.J. Chmura et al. NRG-BR002 [9] | Открытое рандомизированное международное исследование II фазы (негативный) Open randomized international phase II trial (negative) | 99 | СТ vs CT + СТЛТ ST vs ST + SRT | ВБП 23 мес vs 19,5 мес 3-летняя ОВ 71,8 % vs 68,9 % PFS 23 month vs 19,5 month 3-year OS 71.8 % vs 68.9 % |
| C. Cha et al. [10] | Ретроспективное (положительный) Retrospective (positive) | 49 | СТ vs CT + СТЛТ/Х ST vs ST + SRT/S | ВБП 18,0 мес vs 30,0 мес ($p = 0,049$) ОВ 72,3 мес vs 91,0 мес ($p = 0,272$) PFS 18.0 month vs 30.0 month ($p = 0.049$) OS 72.3 month vs 91.0 month ($p = 0.272$) |
| S. David et al. [11] | Проспективное (положительный) Prospective (positive) | 13 | СТ + СТЛТ ST + SRT | 2-летняя ВБМП 100 % 2-летняя ВБОП 67 % 2-year LPFS 100 % 2-year LTFS 67 % |
| M. Trovo et al. [12] | Проспективное (положительный) Prospective (positive) | 43 | СТ + СТЛТ ST + SRT | 1-летняя ВБП 75 % 2-летняя ВБП 53 % 1-year PFS 75 % 2-year PFS 53 % |
| T.G. Yoo et al. [13] | Систематический обзор Systematic review | 1686 | СТ + Х ST + S | 1-летняя ОВ 90 % 2-летняя ОВ 56 % 3-летняя ОВ 37 % 1-year OS 90 % 2-year OS 56 % 3-year OS 37 % |
| G. Meimarakis et al. [14] | Проспективное (положительный) Prospective (positive) | 81 | СТ + Х ST + S | ОВ 103,4 мес OS 103.4 month |
| T. Kobayashi et al. [15] | Ретроспективное (положительный) Retrospective (positive) | 68 | СТ vs CT + ЛК ST vs ST + LC | ПО 47 % vs 64 % ЧО 48,5 % vs 30,7 % 5-летняя ОВ 92,4 % 10-летняя ОВ 79,6 % 15-летняя ОВ 68,9 % 10-летняя ОВ 45,9 % 5-летняя ВБП 45 % 10-летняя ВБП 27,4 % CR 47 % vs 64 % PR 48.5 % vs 30.7 % 5-year OS 92.4 % 10-year OS 79.6 % 15-year OS 68.9 % 10-year OS 45.9 % 5-year PFS 45 % 10-year PFS 27.4 % |
| T.G. Steenbruggen et al. [17] | Исследование реальной клинической практики (положительный) Real clinical practice research (positive) | 315 | СТ + СТЛТ/Х ST + SRT/S | 10-летняя ОВ (≤ 3 МО) 14,9 % vs 3,4 % (> 3 МО) 10-year OS (≤ 3 MF) 14.9 % vs 3.4 % (> 3 MF) |

Примечание. СТ – системная терапия; СТЛТ – стереотаксическая терапия; Х – хирургическое лечение; ЛК – методы локального контроля; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЛК – локальный контроль; ВБОП – выживаемость без отдаленного прогрессирования; ВБМП – выживаемость без местного прогрессирования; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; МО – метастатический очаг.

Note. ST – systemic therapy; SRT – stereotactic radiotherapy; S – surgery; LC – methods of local control; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; LC – local control; LTFS – long-term progression-free survival; LPFS – local progression-free survival; CR – complete response; PR – partial response; MF – metastatic focus.

подтипы наблюдались в 38 (31,7 %) и 9 (7,5 %) случаях соответственно. Трехлетняя ОВ составила 67,9 и 68,4 % в группах системной терапии и хирургического лечения соответственно (ОР 1,11; 90 % ДИ 0,82–1,52; $p = 0,57$). Медиана ОВ также не различалась в 2 группах: 53,1 мес против 54,9 мес. Однако местный рецидив реже возникал в группе пациентов, получивших хирургическое лечение: 3-летняя частота рецидива составила 16,3 % против 39,8 %, $p < 0,001$. При подгрупповом анализе не выявлено различий в показателях ОВ для больных HER2+ РМЖ: 80 % в группе системной терапии против 75 % в группе хирургического лечения (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,49–2,24) и для больных ER+ РМЖ: 70 % в обеих подгруппах (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,59–1,51). При трижды негативном биологическом подтипе ОМРМЖ риск смерти повышался в 3,5 раза у больных, которых после прекращения системного лечения вели по протоколам раннего РМЖ (ОВ составила 36 % в группе продолжения системной терапии и 15 % в группе хирургического лечения; ОР 3,50 (95 % ДИ 1,16–10,57) [19].

Анализ исследований (табл. 3) свидетельствует о том, что выполнение хирургического удаления первичной опухоли при трижды негативном ОМРМЖ не может быть рекомендовано из-за высокого риска преждевременной смерти.

HER2-положительный олигометастатический рак молочной железы

Согласно результатам ретроспективного анализа P.L. Dorn и соавт., опубликованного в 2011 г., с включением сведений о 1869 больных HER2+ РМЖ (I–III стадии), получивших лечение за 27 лет (с 1978 по 2005 г.), ОМРМЖ был зарегистрирован у 16,9 % пациентов. У больных ОМРМЖ ОВ была более продолжительной по сравнению с пациентами с диссеминированным процессом (107,7 мес против 22 мес соответственно). Больные ОМРМЖ характеризовались более высоким показателем 5-летней ОВ по сравнению

с пациентами, страдавшими от диссеминированного заболевания (59,6 % против 11,6 % соответственно) [20].

В 2023 г. были опубликованы результаты ретроспективного анализа данных 998 пациентов, получавших лечение по поводу РМЖ с 2014 по 2018 г. ОМРМЖ выявлен у 113 (11,3 %) пациентов. Среди них у 63,7 % были метастазы в кости, у 54,9 % – метастазы только в кости, у 19,5 % – метастазы во внутренние органы, у 17,7 % – метастазы в лимфатические узлы, у 7,1 % – метастазы в головной мозг и у 3,5 % – другие метастазы. Сорок одному (36,3 %) пациенту было назначено комбинированное лечение – сочетание системной терапии и аблационного лечения первичной опухоли, или локального рецидива, или всех отдаленных метастазов. При медиане срока наблюдения 67,2 мес (95 % ДИ) ВВП составила 35,2 % (95 % ДИ) в группе пациентов, получавших только системную терапию, и 50 % в группе пациентов, получавших комплексное лечение, ОВ – 67,0 % (95 % ДИ) и 87,5 % соответственно. При многофакторном анализе HER2+ ОМРМЖ (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,21–0,90; $p = 0,024$) такие факторы, как только метастатическое поражение костей (ОР 0,46; 95 % ДИ; $p = 0,004$) и “intent-to-cure treatment” (лечение с намерением излечить), были достоверно связаны с более длительной ВВП. Однако увеличение ОВ достоверно связано только с “intent-to-cure treatment” (ОР 0,24; 95 % ДИ; $p = 0,002$). При однофакторном анализе метастатическое поражение печени было связано с уменьшением ОВ (ОР 3,13; 95 % ДИ; $p = 0,003$) [21].

В 2019 г. Y. Wong и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования вероятности долгосрочной выживаемости 483 больных с *de novo* метастатическим HER2+ РМЖ, получивших лечение в период с 1998 по 2015 г. Все пациенты получали трастузумаб, а 94 (20 %) пациента также получали пертузумаб в качестве терапии 1-й линии. Шестьдесят три (13 %) пациента достигли полного ответа. В группе пациентов с полным ответом применялись методы локального

Таблица 3. Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при трижды негативном олигометастатическом раке молочной железы

Table 3. Use of systemic drug treatment and local control methods for triple-negative oligometastatic breast cancer

| Автор/исследование Author/study | Тип исследования (результат исследования) Type of study (research result) | Число участников Number of participants | Тип лечения Type of treatment | Результаты Results |
|------------------------------------|--|--|----------------------------------|--|
| T.C. Chua et al. [18] | Систематический обзор (негативный) Systematic review (negative) | 533 | СТ + X ST + S | 5-летняя ОВ 40 % 5-year OS 40 % |
| S.A. Khan et al. E2108 [19] | Проспективное (негативный) Prospective (negative) | 38 | СТ vs CT + X ST vs ST + S | ОВ 36,0 % vs 15,0 % OS 36.0 % vs 15.0 % |

Примечание. СТ – системная терапия; X – хирургическое лечение; ОВ – общая выживаемость.

Note. ST – systemic therapy; S – surgery; OS – overall survival.

контроля первичной опухоли: хирургическое лечение и лучевая терапия – в 59 и 57 % случаев соответственно. У пациентов с полным ответом чаще наблюдалось метастатическое поражение 1 органа (79 % против 51 %, $p = 0005$) и чаще проводилось хирургическое лечение первичной опухоли или метастатического очага (59 % против 22 %, $p < 0,001$). В группе полного ответа ОВ составила 98 % (95 % ДИ 94,6–100) как через 5, так и через 10 лет. Через 5 и 10 лет ни у одной пациентки, достигшей полного ответа, не возникло прогрессирования заболевания. В группе пациентов, не достигших полного ответа, ОВ составила 45 % (95 % ДИ 38,4–52,0) и 4 % (95 % ДИ 1,3–13,2), а ВБП – 12 % (95 % ДИ 4,5–30,4) и 0 % через 5 и 10 лет соответственно. При многофакторном анализе наличие единственного метастатического очага, хирургическое лечение (первичной опухоли или метастатического очага), олигометастическое поражение костей и центральной нервной системы были связаны с полным ответом. Достижение полного ответа (ОР 0,014; $p < 0,001$) и ER+ опухоли (70 %) (ОР 0,72; $p = 0,04$) были достоверно связаны с длительной ОВ [22].

Исходя из результатов представленных исследований (табл. 4), можно сделать вывод о том, что применение СТЛТ при HER2+ ОМРМЖ оправданно при метастатическом поражении костей.

Продолжающиеся исследования, посвященные олигометастическому раку молочной железы

Большинство проводимых в настоящее время исследований сравнивают эффективность стандартной

терапии с комбинированным лечением (стандартная терапия + СТЛТ) (табл. 5).

Рандомизированное контролируемое исследование III фазы SABR-COMET-3 включает пациентов с различными онкологическими заболеваниями с 1–3 метастатическими очагами. Пациенты будут рандомизированы в группы стандартной терапии и комбинированного лечения с применением СТЛТ [23].

Целью исследования SABR-COMET-10 является оценка роли СТЛТ у пациентов с 4–10 метастатическими поражениями. Пациенты будут рандомизированы по виду злокачественной опухоли и получаемой системной терапии [24].

Другим примером рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего стандартную терапию и стандартную терапию + СТЛТ, является исследование CORE. В исследование будут включены больные ОМРМЖ, раком предстательной железы, мелкоклеточным раком легкого (количество метастатических очагов ≤ 3 в 2 и менее органах). Первичной конечной точкой является ВБП [41].

Одним из немногих исследований, включающих пациентов с метастатическим поражением головного мозга, является OLIGOMA – рандомизированное контролируемое многонациональное и многоцентровое клиническое исследование. Пациенты с 5 метастатическими очагами рандомизируются в группы стандартной системной терапии с применением или без применения СТЛТ на все метастатические очаги. Право на участие в этом исследовании имеют пациенты с максимум 3 метастазами в головном мозге. Первичными конечными точками являются ВБП и качество

Таблица 4. Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при HER2-положительном олигометастическом раке молочной железы

Table 4. Use of systemic drug treatment and local control methods for HER2-positive oligometastatic breast cancer

| Автор/исследование Author/study | Тип исследования (результат исследования) Type of study (research result) | Число участников Number of participants | Тип лечения Type of treatment | Результаты Results |
|------------------------------------|--|--|---------------------------------------|--|
| J.L. Lacaze et al. [21] | Ретроспективное (позитивный) Retrospective (positive) | 22 | СТ vs CT + СТЛТ ST vs ST + SRT | ВБП 35,2 % vs 50 % ОВ 67,0 % vs 87,5 % PFS 35,2 % vs 50 % OS 67,0 % vs 87,5 % |
| Y. Wong et al. [22] | Ретроспективное (позитивный) Retrospective (positive) | 483 | СТ vs CT + СТЛТ/X ST vs ST + SRT/S | 5-летняя ОВ 45 % vs 98 % 10-летняя ОВ 4 % vs 98 % 5-летняя ВБП 12 % vs 100 % 10-летняя ВБП 0 % vs 100 % 5-year OS 45 % vs 98 % 10-year OS 4 % vs 98 % 5-year PFS 12 % vs 100 % 10-year PFS 0 % vs 100 % |

Примечание. СТ – системная терапия; СТЛТ – стереотаксическая терапия; X – хирургическое лечение; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Note. ST – systemic therapy; SRT – stereotactic radiation therapy; S – surgery; PFS – progression-free survival; OS – overall survival.

Таблица 5. Продолжающиеся исследования, посвященные олигометастическому раку молочной железы
Table 5. Ongoing trials of oligometastatic breast cancer

| Исследование/ссылка Trial/reference | Биологический подтип Biological subtype | Метод лечения Treatment method |
|--|---|--|
| [23–27, 29, 30, 33–35, 38, 39, 41] | Любой подтип РМЖ Any subtype of BC | СТ 24.07.2024 СТ + ЛК ST vs ST + LC |
| [28, 31, 32, 37, 40, 42] | Гормоноположительный РМЖ Hormone-positive BC | СТ vs СТ + ЛК ST vs ST + LC |
| [32, 36] | HER2-положительный РМЖ HER2-positive BC | СТ vs СТ + ЛК ST vs ST + LC |
| [43] | Трижды негативный РМЖ Triple negative BC | СТ vs СТ + ЛК ST vs ST + LC |
| NCT06299852 [44] | HER2-положительный РМЖ HER2-positive BC | Трастузумаб эмтанзин + СТЛТ Trastuzumab emtanzine + SRT |

Примечание. РМЖ – рак молочной железы; СТ – системная терапия; ЛК – локальный контроль; СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия.

Note. BC – breast cancer; ST – systemic therapy; LC – local control; SRT – stereotactic radiation therapy.

жизни, в то время как ОВ – вторичной конечной точкой [30].

В настоящее время на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова проводится апробация клинического исследования «Комбинированное лечение пациентов с HER2+ ОМРМЖ» [44]. Новый подход к лечению подразумевает проведение СТЛТ с дальнейшей терапией трастузумабом эмтанзином. Проведение СТЛТ включает следующие этапы: планирование лучевой терапии, предлучевая подготовка, определение объема облучения (внутренний объем опухоли, клинический объем мишени, планируемый объем мишени), проведение корректной топометрии, дозиметрическое и радиобиологическое планирование. При проведении СТЛТ используются следующие режимы подведения дозы в зависимости от локализации олигометастаза:

- при периферическом очаге/очагах в плащевой и промежуточной зоне легкого: 60 Гр, 3 фракции;
- при периферическом очаге/очагах с тесным контактом с грудной стенкой: 52 Гр, 4 фракции;
- при центральной локализации олигометастазов в легких: 52 Гр, 4 фракции;
- при олигометастазах в печень: 60 Гр, 3–6 фракций;
- при олигометастазах в кости: 30–50 Гр, 3–6 фракций;
- при олигометастазах в головной мозг: 14–24 Гр, 1–5 фракций.

Таргетную терапию трастузумабом эмтанзином следует проводить через 24 ч после окончания СТЛТ. Рекомендуемая доза трастузумаба эмтанзина составляет 3,6 мкг/кг внутривенно продолжительностью

1 день за каждый цикл с перерывами в 21 день, суммарно до 4 циклов. Оценка опухолевых очагов будет проводиться по системе RECIST 1.1 после каждого 2-го цикла.

Первичными конечными точками являются частота и длительность объективного ответа, вторичными конечными точками – ВБП, частота нежелательных явлений, качество жизни.

В настоящее время лечение в рамках исследования получили 25 пациентов. Набор пациентов продолжается.

Заключение

Данные о результатах проспективных и ретроспективных исследований подтверждают значимое увеличение многих статистических показателей при комбинации системной терапии и методов локального контроля (хирургическое лечение, СТЛТ) при лечении ОМРМЖ. Согласно этим данным, можно полагать, что при ER+ ОМРМЖ проведение СТЛТ целесообразно при метастатическом поражении костей. В случае наличия висцеральных метастазов предпочтительнее применять хирургический метод лечения. Для иммунокомпетентных опухолей (трижды негативный и HER2+ биологические подтипы РМЖ) применение хирургического лечения ОМБ не рекомендуется. Проведение СТЛТ при HER2+ (особенно при HER2+ ER+) ОМРМЖ оправдано при метастатическом поражении костей. В настоящее время проводятся проспективные исследования, которые позволят уточнить роль локальных методов лечения у пациентов с ОМРМЖ различных биологических подтипов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10.
- Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B. et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1
- Pagani O., Senkus E., Wood W. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):456–63. DOI: 10.1093/jnci/djq029
- Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Ткачев С.И. и др. Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия больных раком легкого I–IIA клинической стадии: роль оценки SUVMAX при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ для контроля за результатами лечения. *Вопросы онкологии* 2017;63(4):632–8. Borisova T.N., Nazarenko A.V., Laktionov K.K. et al. Stereotactic hypofractionated radiotherapy of clinical stage I–IIA lung cancer patients: The role of SUVMAX assessment in ¹⁸F-FDG PET/CT to monitor treatment outcomes. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63(4):632–8. (In Russ.)
- Паньшин Г.А. Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигометастатической болезни (общие вопросы). *Вопросы онкологии* 2023;69(4):599–605. Panshin G.A. The role of remote stereotactic body radiation therapy in oligometastatic disease (general issues). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2023;69(4):599–604. (In Russ.)
- Meattini I., Livi L., Lorito N. et al. Integrating radiation therapy with targeted treatments for breast cancer: From bench to bedside. *Cancer Treat Rev* 2022;108:102417. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102417
- Harrow S., Palma D.A., Olson R. et al. Stereotactic radiation for the comprehensive treatment of oligometastases (SABR-COMET): Extended long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114(4):611–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.004
- Milano M.T., Katz A.W., Zhang H., Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: Long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):878–86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036
- Chmura S.J., Winter K.A., Al-Hallaq H.A. et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical ablation for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol* 2019;37:TPS1117.
- Cha C., Ahn S.G., Yoo T.K. et al. Local treatment in addition to endocrine therapy in hormone receptor-positive and HER2-negative oligometastatic breast cancer patients: A retrospective multicenter analysis. *Breast Care (Basel)* 2020;15(4):408–14. DOI: 10.1159/000503847
- David S., Tan J., Savas P. et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: A prospective clinical trial. *Breast* 2020;49:55–62. DOI: 10.1016/j.breast.2019.10.016
- Trovo M., Furlan C., Polesel J. et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 2018;126(1):177–80. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.08.032
- Yoo T.G., Cranshaw I., Broom R. et al. Systematic review of early and long-term outcome of liver resection for metastatic breast cancer: Is there a survival benefit? *Breast* 2017;32:162–72. DOI: 10.1016/j.breast.2017.02.003
- Meimarakis G., Rüttinger D., Stemmler J. et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;95(4):1170–80. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.043=
- Kobayashi T., Ichiba T., Sakuyama T. et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012;19:218–37. DOI: 10.1007/s12282-012-0347-0
- Nagasaki E., Kudo R., Tamura M. et al. Long-term outcomes of oligometastatic breast cancer patients treated with curative intent: An updated report. *Breast Cancer* 2021;28:1051–61. DOI: 10.1007/s12282-021-01240
- Steenbruggen T.G., Schaapveld M., Horlings H.M. et al. Characterization of oligometastatic disease in a real-world nationwide cohort of 3447 patients with *de novo* metastatic breast cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5(3):pkab010. DOI: 10.1093/jncics/pkab010
- Chua T.C., Saxena A., Liauw W. et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: A systematic review. *Eur J Cancer* 2011;47(15):2282–90. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.024
- Khan S.A., Zhao F., Goldsteine L. et al. Early local therapy for the primary site in *de novo* stage IV breast cancer: Results of a randomized clinical trial (E2108). *J Clin Oncol* 2022;40(9):978–87. DOI: 10.1200/JCO.21.02006
- Dorn P.L., Meriwether A., LeMieux M. et al. Patterns of distant failure and progression in breast cancer: Implications for the treatment of oligometastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:S643. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1901
- Lacaze J.L., Cabarro B., Glemarec G. et al. Prognostic factors in hormone receptor positive oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2023;16(Suppl):1058. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1058
- Wong Y., Raghavendra A.S., Hatzis C. et al. Long-term survival of *de novo* stage IV human epidermal growth receptor 2 (HER2) positive breast cancers treated with HER2-targeted therapy. *Oncologist* 2019;24(3):313–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0213
- British Columbia Cancer Agency. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic (1–3 metastases) cancer (SABR-COMET-3). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03862911>.
- Lawson Health Research Institute. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of 4–10 oligometastatic tumors (SABR-COMET 10). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03721341>.
- King Hussein Cancer Center. SBRT for breast cancer oligometastases. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424732>.
- National Cancer Institute. Metastases directed therapy for oligometastatic breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06144346>.
- Chinese Academy of Medical Sciences. Radiotherapy for extracranial oligometastatic breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04646564>.
- Instituto do Cancer do Estado de São Paulo. Local therapy for ER/PR-positive oligometastatic breast cancer (LARA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698252>.
- Vastra Gotaland Region. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Breast Cancer (TAORMINA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05377047>.
- University Hospital Schleswig-Holstein. Metastases-directed radiotherapy in addition to standard systemic therapy in patients with oligometastatic breast cancer (OLIGOMA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04495309>.
- Cancer Campus, Grand Paris. Trial of superiority of stereotactic body radiation therapy in patients with breast cancer (STEREOSEIN). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100>.

32. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A study on adding precisely targeted radiation therapy (stereotactic body radiation therapy) to the usual treatment approach (drug therapy) in people with breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05534438>.
33. The Netherlands Cancer Institute. Continue the SaMe systemic therapy after local ablative therapy for oligoprogression in metastatic breast cancer – the COSMO study (COSMO). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05301881>.
34. Istituto Clinico Humanitas. Study on SBRT for inoperable lung and liver oligometastases from breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581670>.
35. Tokyo Medical and Dental University. Metastasis-directed therapy for oligometastases of breast cancer (OLIGAMI). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06135714>.
36. The Netherlands Cancer Institute. Basket study for oligometastatic breast cancer (ANISE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05982678>.
37. Ankara Oncology Research and Training Hospital. Preoperative radiotherapy and systemic therapy following surgery in *de novo* metastatic breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05334459>.
38. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Randomized study of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with oligoprogressive metastatic cancers of the breast and lung. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03808662>.
39. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Investigating the effectiveness of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in addition to standard of care treatment for cancer that has spread beyond the original site of disease. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03808337>.
40. Weill Medical College of Cornell University. Combined immunotherapies in metastatic ER+ breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04563507>.
41. Royal Marsden NHS Foundation Trust. Conventional care *versus* radioablation (stereotactic body radiotherapy) for extracranial oligometastases (CORE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759783>.
42. Weill Medical College of Cornell University. Combined immunotherapies in metastatic ER+ breast cancer (CIMER). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220476>.
43. Dana-Farber Cancer Institute. Atezolizumab + stereotactic radiation in triple negative breast cancer and brain metastasis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483012>.
44. N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Stereotactic radiation therapy for HE2-positive oligometastatic breast cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06299852>.

Вклад авторов

Т.И. Севостьянова, О.И. Понасенко, В.А. Лященко: сбор и обработка материала, написание статьи;
Ш.Р. Абдуллаева, Л.В. Филатова, Ж.В. Брянцева, Б.С. Каспаров, Р.М. Палтеев, П.В. Криворотко, Т.Ю. Семиглазова, В.В. Семиглазов, С.Н. Новиков, В.Ф. Семиглазов: редактирование статьи.

Authors' contributions

T.I. Sevostyanova, O.I. Ponasenko, V.A. Lyashchenko: collection and processing of material, writing the article;
Sh.R. Abdullaeva, L.V. Filatova, Zh.V. Bryantseva, B.S. Kasparov, R.M. Paltuev, P.V. Krivorotko, T.Yu. Semiglazova, V.V. Semiglazov, S.N. Novikov, V.F. Semiglazov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.И. Севостьянова / T.I. Sevostyanova: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
О.И. Понасенко / O.I. Ponasenko: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>
В.А. Лященко / V.A. Lyashchenko: <https://orcid.org/0009-0005-7141-6286>
Ш.Р. Абдуллаева / Sh.R. Abdullaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>
Л.В. Филатова / L.V. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>
Ж.В. Брянцева / Zh.V. Bryantseva: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>
Б.С. Каспаров / B.S. Kasparov: <https://orcid.org/0000-0003-3844-2085>
Р.М. Палтеев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>
П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

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: 18.04.2024. Принята к публикации: 13.05.2024. Опубликовано онлайн: 08.11.2024.

Article submitted: 18.04.2024. Accepted for publication: 13.05.2024. Published online: 08.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-44-51>

Особенности и сложности лечения BRCA-ассоциированного рака яичника, концепция хронической болезни: обзор литературы

Т.В. Городнова¹, А.П. Соколенко^{1,2}, Х.Б. Котив^{1,3}, И.В. Берлев^{1,3}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

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

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

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Христина Богдановна Котив kotiv.onc@gmail.com

Проанализированы данные литературы об особенностях течения и терапевтических подходах у пациенток с BRCA-ассоциированными карциномами яичника. Консенсусом ESMO–ESGO подчеркнута значимость определения статуса BRCA1/2 при планировании всей лечебной стратегии. BRCA-ассоциированные карциномы существенно отличаются от спорадических форм по характеру клинического течения, особенностям ответа на системную терапию, спектру используемых лекарственных препаратов, механизмам развития химиорезистентности, прогнозу заболевания. Для данной категории пациенток необходимы новые лечебные подходы с разработкой тактики преодоления химиорезистентности и модификацией всей программы комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак яичников, BRCA1, BRCA2, химиорезистентность, химиотерапия

Для цитирования: Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б. и др. Особенности и сложности лечения BRCA-ассоциированного рака яичника, концепция хронической болезни: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):44–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-44-51>

Features and complexity of treatment of BRCA-associated ovarian cancer, chronic disease: literature review

T. V. Gorodnova¹, A. P. Sokolenko^{1,2}, Kh. B. Kotiv^{1,3}, I. V. Berlev^{1,3}, E. N. Imyanitov^{1,2}

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

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

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Khristina Bogdanovna Kotiv kotiv.onc@gmail.com

We analyzed literature data on the peculiarities of the clinical manifestation and therapeutic approaches of BRCA-associated ovarian carcinomas. The ESMO–ESGO consensus emphasised the importance of determining BRCA1/2 status in ovarian cancer patients for planning the entire treatment strategy. BRCA-associated carcinomas differ significantly from sporadic forms in terms of clinical course, response to systemic therapy, spectrum of drugs which are used for treatment, mechanisms of chemoresistance development, and prognosis. This category of patients needs new therapeutic approaches, including the development of tactics to overcome chemoresistance and modification of the entire combined treatment programme.

Keywords: ovarian cancer, BRCA1, BRCA2, chemoresistance, chemotherapy

For citation: Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B. et al. Features and complexity of treatment of *BRCA*-associated ovarian cancer, chronic disease: literature review. *Opukhohi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):44–51. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-44-51>

Введение

Рак яичника (РЯ) – крайне агрессивное, опасное для жизни заболевание. Большинство случаев РЯ диагностируются на поздних стадиях, что представляет собой серьезную проблему для лечения заболевания.

Несмотря на очень высокую степень изученности РЯ в целом, представления о клинических и молекулярно-биологических особенностях различных подтипов карцином яичника носят преимущественно теоретический характер. В частности, *BRCA*-ассоциированный РЯ существенно отличается клиническим течением, характеристиками ответа на системную терапию, а также спектром используемых лекарственных препаратов. Однако в настоящее время наиболее эффективная программа комбинированного лечения для данного типа опухоли не определена.

Цель настоящей работы – проанализировать наиболее значимые публикации по клиническим особенностям *BRCA*-ассоциированного РЯ и отметить новые подходы к терапии данного типа карцином.

Скрининг, обследование, генетическое тестирование

Рак яичника (РЯ) – крайне агрессивная опухоль. Это заболевание занимает 4-е место в структуре смертности от рака у женщин в мире [1]. Начальный опухолевый процесс в яичниках/маточных трубах обычно не может быть достоверно обнаружен обычными диагностическими методами и не вызывает значимых симптомов [2, 3]. Было показано, что скрининг РЯ у женщин – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* неэффективен, поэтому профилактическая сальпингоофорэктомия настоятельно рекомендуется в качестве действенного профилактического мероприятия [4, 5].

Примерно 10 % sporadических опухолей и около 46 % случаев РЯ с отягощенным семейным онкологическим анамнезом связаны с носительством патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [6]. По данным ресурса Breast Cancer Information Core, в настоящее время обнаружено 3500 патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* [7]. Частота и спектр патогенных аллелей варьируют в различных географических регионах. В Российской Федерации проживает более 190 народностей, и для каждой этнической группы характерна персистенция определенных патогенных вариантов. С помощью высокопроизводительного секвенирования выявлены повторяющиеся варианты у татарских, тувинских, чеченских и бурятских больных [8–11]. Знания об этноспецифических повторяющихся мута-

циях позволяют существенно снизить стоимость обследования [11].

Консенсусом ESMO–ESGO была подчеркнута значимость определения статуса *BRCA1/2* у пациенток с РЯ при планировании всей лечебной стратегии [12]. В ряде работ продемонстрировано, что для больных *BRCA*-ассоциированным РЯ характерна более выраженная распространенность опухолевого процесса [13–18]. У таких пациенток на момент установления диагноза определяется большее опухолевое поражение брюшины и забрюшинных лимфатических узлов [18, 19]. Кроме того, у больных с наследственными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* отмечаются высокая частота развития висцеральных метастазов и более высокий риск метастазирования в головной мозг [15, 18, 20–22]. Эти данные расширяют понимание биологических особенностей *BRCA*-дефицитных карцином и указывают на целесообразность проведения расширенного генетического тестирования больных с висцеральными метастазами, а также дополнительного инструментального обследования (магнитно-резонансная томография головного мозга, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, остеосцинтиграфия) пациенток с *BRCA*-ассоциированными новообразованиями.

Планирование комбинированного лечения

Наличие отдаленных метастазов, высокий индекс перитонеального канцероматоза, часто с наличием висцерального поражения, являются показаниями для назначения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в качестве первого этапа комбинированного лечения. В настоящее время оптимальные критерии отбора пациенток для первичной циторедукции еще окончательно не сформулированы, однако представляется очевидным, что в группе *BRCA*-ассоциированных карцином эффективность раннего начала системной химиотерапии будет наибольшей [18, 23]. В ретроспективном исследовании Т. Gorodnova и соавт. продолжительность бесплатинового интервала у пациенток с наследственными мутациями *BRCA1/2* была сходной в группе НАХТ и группе первичной циторедуктивной операции (13,1 и 16,7 мес соответственно). При этом в группе sporadического РЯ преимущество оставалось за первичным хирургическим лечением: 5,1 мес против 20,7 мес [18]. Таким образом, в случаях, когда вероятность достижения полной циторедукции при первичной операции не определена и/или риски, связанные с обширным хирургическим вмешательством,

выше средних, наличие мутации *BRCA1* или *BRCA2* может быть дополнительным аргументом в пользу назначения НАХТ.

В настоящее время не установлены и критерии отбора больных для повторной циторедуктивной операции при рецидиве заболевания. В некоторых исследованиях вторичная циторедукция приводила к повышению выживаемости без прогрессирования, однако никакого улучшения общей выживаемости не было продемонстрировано [24, 25]. Статус *BRCA1/2* не влиял на исход вторичной циторедуктивной операции и не учитывался при прогнозировании оптимальной циторедукции [21, 24–28]. Ранее было показано, что анатомическая локализация и характер рецидива РЯ отличаются у пациенток с мутациями *BRCA1/2* и без таких мутаций [18]. У больных *BRCA*-ассоциированным РЯ рецидив чаще возникает в виде единичного опухолевого очага, который потенциально может быть удален хирургически [18].

Чувствительность *BRCA*-ассоциированного рака яичников к цитостатикам

Развитие РЯ у носительниц мутаций *BRCA1/2* сопровождается потерей 2-го аллеля в опухоли (потеря гетерозиготности, loss-of-heterozygosity (LOH)) [17, 29–31]. Кроме того, значительная часть серозных карцином яичников высокой степени злокачественности имеют соматическую инактивацию *BRCA1/2*, что делает их фенотипически сходными с наследственными опухолями; это явление называется *BRCAness*. Инактивация функции гена *BRCA* приводит к недостаточности восстановления двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Это лежит в основе выраженной чувствительности *BRCA*-ассоциированного РЯ и опухолей с фенотипом *BRCAness* к терапии алкилирующими препаратами (препараты платины, митомицин) и ингибиторами PARP [32, 33]. Благодаря высокой чувствительности к ДНК-повреждающим препаратам в целом и платиносодержащей терапии в частности результаты лечения наследственных карцином в целом лучше, чем результаты терапии спорадических опухолей [15, 16, 34, 35].

Механизм ДНК-повреждающего действия платины заключается в образовании внутри- и межнитевых сшивок [36, 37]. Нарушения в системе репарации из-за дефицита функции генов *BRCA1* и *BRCA2* приводят к аккумулярованию повреждений в клетке и запускают апоптоз [13].

Механизм действия паклитаксела заключается в стабилизации микротрубочек и остановке клеточного цикла. Считается, что для запуска апоптоза, инициированного повреждением веретена деления, необходима сохранная функция *BRCA1*, поэтому в *BRCA1*-дефицитных клетках эффективность таксанов снижена [18, 38].

Еще одним перспективным *BRCA*-специфическим цитостатиком является митомицин С. В проспективных исследованиях было убедительно продемонстрировано, что для *BRCA*-ассоциированного РЯ характерна высокая эффективность сочетанного применения цисплатина и митомицина С [39–41]. Так, после проведенной НАХТ объективный клинический ответ в группе *BRCA*-ассоциированного РЯ зарегистрирован у 75 % пациенток, с выраженным регрессом проявлений перитонеального канцероматоза и развитием полного патоморфологического ответа в 17 % случаев [42]. Использование комбинации митомицина С и цисплатина также достоверно увеличивало продолжительность периода без прогрессирования [42].

BRCA1- и *BRCA2*-ассоциированный рак яичников

Клинические эффекты мутаций *BRCA1* и *BRCA2* обычно анализируются вместе. Однако становится все более очевидным, что у больных РЯ – носительниц мутаций *BRCA2* результаты лечения гораздо лучше [42]. Различные прогностические эффекты мутаций *BRCA2* и *BRCA1*, вероятно, связаны с различной ролью генов *BRCA1* и *BRCA2* в процессах поддержания геномной стабильности [43, 44]. В 3 крупных исследованиях подчеркивается лучшая выживаемость пациенток – носительниц мутаций *BRCA2* в сравнении с женщинами с мутациями *BRCA1* [45, 46]. Вероятно, это связано с лучшим ответом на химиотерапию [42, 44].

Приобретенная химиорезистентность *BRCA*-ассоциированного рака яичников

Развитие химиорезистентности – одно из самых неблагоприятных, но неизбежных событий при лечении РЯ. У больных *BRCA*-ассоциированным РЯ развитие приобретенной резистентности к препаратам платины часто включает восстановление функции генов *BRCA1/2* посредством вторичной внутриопухолевой мутации [44–48]. Ряд исследований показали, что вторичные мутации *BRCA1/2* являются наиболее воспроизводимым механизмом приобретения лекарственной устойчивости. Действительно, такие мутации наблюдались как в экспериментах с клеточными линиями, так и в образцах опухолей, полученных от пациенток после проведенной платиносодержащей химиотерапии [49]. Кроме того, в карциномах, подвергающихся системной платиносодержащей терапии, может происходить так называемая реверсия LOH: если в первичной опухоли нормальный аллель утрачен, в остаточной (резидуальной) опухолевой ткани гетерозиготный статус *BRCA1* восстанавливается, и основная масса сохранившихся неопластических клеток становится резистентной к препаратам платины [32].

В клинической практике резистентность и/или чувствительность к препаратам платины определяется,

как правило, ретроспективно — на основании продолжительности бесплатинового интервала [12, 50]. Однако возникновение и/или селекция устойчивых опухолевых клонов может происходить уже в процессе НАХТ [51, 52]. Современная концепция лекарственной терапии РЯ предполагает, что при хорошем клиническом ответе на НАХТ адьювантную химиотерапию продолжают по той же схеме [12]. Однако если в *BRCA*-ассоциированных опухолях в ходе проведения НАХТ происходит быстрое восстановление функции соответствующих генов, резидуальные опухолевые клетки могут утратить чувствительность к *BRCA*-специфическим препаратам в процессе послеоперационной химиотерапии [53]. Это приводит к неудовлетворительным результатам лечения в целом. Поэтому необходимы быстрые и надежные *in vitro* тесты для своевременного мониторинга развития платинорезистентности с целью модификации терапии в процессе лечения [53, 54].

Молекулярные механизмы резистентности к платиносодержащей химиотерапии и терапии PARP-ингибиторами во многом сходны [55, 56]. Уже есть клинические данные о том, что применение ингибиторов PARP существенно снижает эффективность последующей платиносодержащей химиотерапии [57, 58].

Какой же цитостатик является наиболее подходящим при наличии в опухоли субпопуляции клеток, резистентных к препаратам платины? Наиболее удачным вариантом представляется химиотерапия с использованием антрациклинов. В нескольких исследованиях продемонстрированы хорошие результаты лечения резистентных к препаратам платины случаев рецидива пегилированным доксорубицином [59–61]. Перспективным представляется подход к модификации химиотерапии в послеоперационном периоде на основе ЛОН-теста *BRCA1* с применением бесплатиновой схемы доксорубицин + паклитаксел [41, 62].

Концепция хронической болезни

Высокая химиочувствительность *BRCA*-ассоциированных новообразований позволяет рассматривать этот подтип карцином как особое заболевание, которое хотя и неизлечимо, но объективно является терапевтически длительно контролируемым [15, 16, 34, 35, 63]. Представляется, что лечебная стратегия для таких больных должна быть разработана так, чтобы в равной степени уделять внимание как продолжительности, так и качеству жизни. Принимая во внимание быстрое развитие платинорезистентности в процессе первой линии химиотерапии и сходство механизмов устойчивости к платиносодержащей химиотерапии и терапии PARP-ингибиторами [53, 55, 56], трудно предвидеть значительный прогресс в лечении *BRCA*-ассоциированного РЯ без разработки новой программы лечения.

Кинетика опухолевого роста предполагает, что оставшиеся после окончания комбинированного

лечения микрометастазы могут в дальнейшем приобретать новые онкогенные функции и ускорять пролиферацию в отсутствие химиотерапевтического давления. В *BRCA*-ассоциированных карциномах доказана высокая частота «транквирующих» мутаций *TP53* — такие мутации приводят к инактивации апоптоза и избеганию гибели опухолевых клеток с дефектами гомологичной репарации [64]. В исследовании А. Sokolenko и соавт. было продемонстрировано прогностическое значение такого типа мутации *TP53*. В частности, миссенс-мутации R175H наблюдались только в неблагоприятной клинической группе [65]. Следовательно, пациентки с наличием миссенс-мутаций *TP53* — пациентки группы плохого прогноза, требующие эскалации системного лечения. Поэтому традиционный взгляд на достаточный цитостатический эффект адьювантной химиотерапии как на завершающий этап комбинированного лечения в настоящее время заслуживает переоценки. Перспективной стратегией лечения можно рассматривать концепцию лечения РЯ как хронического заболевания с продолжением терапии после завершения программы комбинированного лечения в группе плохого прогноза.

Одним из вариантов поддерживающей терапии является метромная химиотерапия — хроническое назначение химиотерапии с низкой, нетоксичной дозой. Успех применения данного режима был продемонстрирован в ряде исследований при лечении РЯ, в том числе *BRCA*-ассоциированного [66–68]. Одним из возможных механизмов противоопухолевого действия циклофосфида являются его иммуномодулирующие свойства [69, 70]. Опухоли с миссенс-мутацией в гене *p53* могут стимулировать иммунное микроокружение и формировать воспалительную инфильтрацию как неопантигены, вероятно, за счет нарушения иммунной регуляции вследствие новых gain-of-function эффектов [71].

Заключение

Примерно 10 % спорадических опухолей и около 46 % случаев РЯ с отягощенным семейным онкологическим анамнезом связаны с носительством патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В ряде работ продемонстрировано, что для больных РЯ — носительниц мутации в генах *BRCA* характерны агрессивное течение заболевания, большое опухолевое поражение брюшины, забрюшинных лимфатических узлов, более высокая частота висцеральных метастазов, в том числе в головной мозг. Эти данные расширяют понимание биологических особенностей *BRCA*-дефицитных карцином и указывают на целесообразность проведения расширенного генетического тестирования больных с висцеральными метастазами, а также дополнительного инструментального обследования (магнитно-резонансная томография головного мозга,

позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, остеосцинтиграфия) пациенток с *BRCA*-ассоциированными новообразованиями.

Наличие отдаленных метастазов, высокий индекс перитонеального канцероматоза являются основаниями для назначения НАХТ у данной категории больных. В отличие от спорадического РЯ, при *BRCA*-ассоциированном РЯ очередность выполнения циторедукции (первичная или интервальная) не оказывает влияния на продолжительность бесплатинового интервала.

Различные прогностические эффекты мутаций *BRCA2* и *BRCA1*, вероятно, связаны с различной ролью *BRCA1* и *BRCA2* в процессах поддержания геномной стабильности. В 3 крупных исследованиях подчеркивается лучшая выживаемость пациенток — носительниц мутаций *BRCA2* в сравнении с женщинами с мутациями *BRCA1*.

BRCA-ассоциированный РЯ характеризуется уникальной чувствительностью к ряду химиопрепаратов. Однако «реверсия» ЛОН-статуса в опухоли является одним из механизмов развития платинорезистентности. В *BRCA*-ассоциированных карциномах доказана высокая частота «транквирующих» мутаций *TP53* — такие мутации приводят к инактивации апоптоза и избеганию гибели опухолевых клеток с дефектами гомологичной репарации. Высокая химиочувствительность *BRCA*-ассоциированных новообразований позволяет рассматривать этот подтип карцином как особое заболевание, которое хотя и неизлечимо, но объективно является терапевтически длительно контролируемым.

Таким образом, больные *BRCA*-ассоциированным РЯ составляют особую категорию пациенток, для которых необходимы новые лечебные подходы с разработкой тактики преодоления химиорезистентности и модификацией всей программы комбинированного лечения.

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

1. Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C. et al. Ovarian cancer. *Lancet* 2014;384:1. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7
2. Sundar S., Neal R.D., Kehoe S. Diagnosis of ovarian cancer. *BMJ* 2015;351:h4443. DOI: 10.1136/bmj.h4443
3. Matulonis U.A., Sood A.K., Fallowfield L. et al. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16061. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61
4. Van der Velde N.M., Mourits M.J., Arts H.J. et al. Time to stop ovarian cancer screening in *BRCA1/2* mutation carriers? *Int J Cancer* 2009;124:919–23. DOI: 10.1002/ijc.24038
5. Hartmann L.C., Lindor N.M. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:454–68. DOI: 10.1056/NEJMra1503523
6. Kast K., Rhiem K., Wappenschmidt B. et al. Prevalence of *BRCA1/2* germline mutations in 21,401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016;53(7):465–71. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103672
7. NHGRI: Breast Cancer Information Core. Available at: <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>.
8. Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В. и др. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2019;18(2):102–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108
Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panferova E.V. et al. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2019;18(2):102–8. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108
9. Бровкина О.И., Гордиев М.Г., Шигапова Л.Х. и др. Гены *BRCA1* и *BRCA2*: популяционные особенности развития рака молочной железы у татарских женщин. *Медицинская генетика* 2016;15(10):50–2.
Brovkina O.I., Gordiev M.G., Shigapova L.H. et al. *BRCA1* and *BRCA2* genes: population features of the development of breast cancer in Tatar women. *Meditinskaya genetika = Med Genetics* 2016;15(10):50–2. (In Russ.).
10. Bogdanova N.V., Antonenkova N.N., Rogov Y.I. et al. High frequency and allele-specific differences of *BRCA1* founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. *Clin Genet* 2010;78(4):364–72. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01473.x
11. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R. et al. Ethnicity-specific *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat* 2024;203(2):307–15. DOI: 10.1007/s10549-023-07135-3
12. Colombo N., Sessa C., du Bois A. et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672–705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062
13. Quinn J.E., Kennedy R., Mullan P. et al. *BRCA1* functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003;63(19):6221–8.
14. Martin L.P., Hamilton T.C., Schilder R.J. Platinum resistance: The role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1291–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2238
15. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2654–63. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8545
16. Tan D.S.P., Yap T., Hutka M. et al. Implications of *BRCA1* and *BRCA2* mutations for the efficacy of paclitaxel monotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur Cancer* 2013;49(6):1246–53. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.016
17. Tan D.S.P., Kaye S.B. Chemotherapy for patients with *BRCA1* and *BRCA2*-mutated ovarian cancer: Same or different? *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2015;35:114–21. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.114
18. Gorodnova T., Sokolenko A., Ni V. et al. *BRCA1*-associated and sporadic ovarian carcinomas: outcomes of primary cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(4):779–86.
19. Reyes M.C., Arnold A.G., Kauff N.D. et al. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with *BRCA* deficiency. *Mod Pathol* 2014;27:1405. DOI: 10.1038/modpathol.2013.237
20. Petrillo M., Marchetti C., De Leo R. et al. *BRCA* mutational status, initial disease presentation, and clinical outcome in high-grade

- serous advanced ovarian cancer: A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:334.e331–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.036
21. Gourley C., Michie C.O., Roxburgh P. et al. Increased incidence of visceral metastases in Scottish patients with *BRCA1/2*-defective ovarian cancer: An extension of the ovarian BRCAness phenotype. *JCO* 2010;28:2505–11. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1082
 22. Ratner E., Bala M., Louie-Ga M. et al. Increased risk of brain metastases in ovarian cancer patients with *BRCA* mutations. *Gynecol Oncol* 2019;153:568–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.004
 23. Fagotti A., Ferrandina M.G., Vizzielli G. et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(11):1657–64. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001640
 24. Harter P., Sehouli J., Vergote I. et al. DESKTOP III Investigators. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2021;385(23):2123–31. DOI: 10.1056/NEJMoa2103294. Erratum in: *N Engl J Med* 2022;386(7):704. DOI: 10.1056/NEJMx220002
 25. Coleman R.L., Spirtos N.M., Enserro D. et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(20):1929–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1902626
 26. Climent M.T., Serra A., Lluca M., Lluca A. Surgery in recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3470. DOI: 10.3390/cancers15133470
 27. Harter P., Sehouli J., Reuss A. et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):289–95. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd
 28. Chi D.S., McCaughy K., Diaz J.P. et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(9):1933–9. DOI: 10.1002/cncr.21845
 29. Roy R., Chun J., Powell S.N. *BRCA1* and *BRCA2*: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011;12(1):68–78. DOI: 10.1038/nrc3181
 30. Yoshida K., Miki Y. Role of *BRCA1* and *BRCA2* as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* 2004;95(11):866–71. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x
 31. Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P. et al. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol* 2023;14(2):40–68. DOI: 10.5306/wjco.v14.i2.40
 32. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O. et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line *BRCA* mutation. *Cancer Lett* 2015;369(2):363–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.028
 33. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины». Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547>. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer”. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547>. (In Russ.).
 34. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307(4):382–90. DOI: 10.1001/jama.2012.20
 35. Sun C., Li N., Ding D. et al. The role of *BRCA* status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(5):e95285. DOI: 10.1371/journal.pone.0095285
 36. Martin L.P., Hamilton T.C., Schilder R.J. Platinum resistance: The role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1291–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2238
 37. Siddik Z.H. Cisplatin: Mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003;22(47):7265–79. DOI: 10.1038/sj.onc.1206933
 38. Quinn J.E., James C.R., Stewart G.E. et al. *BRCA1* mRNA expression levels predict for overall survival in ovarian cancer after chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7413–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1083
 39. Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Ivantsov A.O. et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with cisplatin plus mitomycin c in *BRCA1*-mutated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(8):1498–506. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001352
 40. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kondratiev S.V. et al. Mitomycin C plus cisplatin for systemic treatment of recurrent *BRCA1*-associated ovarian cancer. *Invest New Drugs* 2023;38(6):1872–8. DOI: 10.1007/s10637-020-00965-8
 41. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv K.B. et al. Neoadjuvant therapy of *BRCA1*-driven ovarian cancer by combination of cisplatin, mitomycin C and doxorubicin. *Hered Cancer Clin Pract* 2021;19(1):14. DOI: 10.1186/s13053-021-00173-2
 42. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б. и др. Перспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомизин С и цисплатин» (МР) в сравнении со стандартной химиотерапией первой линии у больных с распространённым *BRCA1/2*-ассоциированным раком яичника (NCT04747717). *Вопросы онкологии* 2022;68(5):628–38. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-628-638
Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B. et al. Prospective randomized study evaluating the effectiveness of mitomycin C and cisplatin (MP) regimen in comparison with standard first-line chemotherapy in patients with advanced *BRCA1/2*-associated ovarian cancer (NCT04747717). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2022;68(5):628–38. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-628-638
 43. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066
 44. Yang D., Khan S., Sun Y. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011;306(14):1557–65. DOI: 10.1001/jama.2011.1456. Erratum in: *JAMA* 2012;307(4):363.
 45. Ovejero-Sánchez M., González-Sarmiento R., Herrero A.B. DNA damage response alterations in ovarian cancer: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):448. DOI: 10.3390/cancers15020448
 46. Hyman D.M., Zhou Q., Iasonos A. et al. Improved survival for *BRCA2*-associated serous ovarian cancer compared with both *BRCA*-negative and *BRCA1*-associated serous ovarian cancer. *Cancer* 2012;118(15):3703–9. DOI: 10.1002/cncr.26655
 47. Sazonova E.V., Kopeina G.S., Imyanitov E.N., Zhivotovsky B. Platinum drugs and taxanes: Can we overcome resistance? *Cell Death Discov* 2021;7(1):155. DOI: 10.1038/s41420-021-00554-5
 48. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2016;14(1):17. DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2
 49. Pettitt S.J., Frankum J.R., Punta M. et al. Clinical *BRCA1/2* reversion analysis identifies hotspot mutations and predicted neoantigens associated with therapy resistance. *Cancer Discov* 2020;10:1475–88. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1485
 50. Markman M., Rothman R., Hakes T. et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389–93. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.389
 51. Lord C.J., Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting *BRCA*-mutant cancers. *Nat Med* 2013;19(11):1381–8. DOI: 10.1038/nm.3369
 52. Sokolenko A., Bizin I., Preobrazhenskaya E. et al. Molecular profiles of *BRCA1*-associated ovarian cancer treated by platinum-

- based therapy: Analysis of primary, residual and relapsed tumors. *Int J Cancer* 2020;146:1879–88.
53. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O. et al. Rapid selection of *BRCA1*-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in *BRCA1* mutation carriers. *Cancer Lett* 2017;397:127–32. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.036
 54. Sokolenko A.P., Bizin I.V., Preobrazhenskaya E.V. et al. Molecular profiles of *BRCA1*-associated ovarian cancer treated by platinum-based therapy: Analysis of primary, residual and relapsed tumors. *Int J Cancer* 2020;146:1879–88. DOI: 10.1002/ijc.32776
 55. Klotz D.M., Wimberger P. Overcoming PARP inhibitor resistance in ovarian cancer: What are the most promising strategies? *Arch Gynecol Obstet* 2020;302:1087–102. DOI: 10.1007/s00404-020-05677-1
 56. Jiang X., Li X., Li W et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med* 2019;23:2303–13. DOI: 10.1111/jcmm.14133
 57. Frenel J.S., Kim J.W., Aryal N. et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with *BRCA1/2*-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib *versus* placebo maintenance: Post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial. *Ann Oncol* 2022;33(10):1021–8. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.011
 58. Cecere S.C., Giannone G., Salutati V. et al. Olaparib as maintenance therapy in patients with *BRCA1/2* mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome. *Gynecol Oncol* 2020;156:38–44. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.011
 59. Suprasert P., Manopunya M., Cheewakriangkrai C. Outcomes with single agent LIPO-DOX in platinum-resistant ovarian and fallopian tube cancers and primary peritoneal adenocarcinoma – Chiang Mai University Hospital experience. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(3):1145–8. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1145
 60. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312–22. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.14.3312
 61. Kaye S.B., Lubinski J., Matulonis U. et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:372–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.9215
 62. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б. и др. Платинорезистентность после неoadъювантной химиотерапии. *Вопросы онкологии* 2024;70(1):82–8. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87
Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B. et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2024;70(1):82–8. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87
 63. Markman M. Why study third-, fourth-, fifth-, ...line chemotherapy of ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001;83(3):449–50. DOI: 10.1006/gyno.2001.6458
 64. Holstege H., Joosse S.A., van Oostrom C.T. et al. High incidence of protein-truncating TP53 mutations in *BRCA1*-related breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(8):3625–33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3426
 65. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V. et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;88(3):439–50. DOI: 10.5306/wjco.v14.i2.40
 66. El-Husseiny Kh., Motawei H., Sayed Ali M. Continuous low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate as maintenance therapy in patients with advanced ovarian carcinoma after complete clinical response to platinum and paclitaxel chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(3):437–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000647
 67. Чубенко В.А., Загорская Л.А., Чубенко В.С. и др. Метронормальная терапия: место в лечении злокачественных опухолей. *Практическая онкология* 2019;20(4):289–98. DOI: 10.31917/2004289
Chubenko V.A., Zagorskaya L.A., Chubenko V.S. et al. Metronomic therapy: place in the treatment of malignant tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2019;20(4):289–98. (In Russ.). DOI: 10.31917/2004289
 68. Spiliopoulou P., Hinsley S., McNeish I.A. et al. Metronomic oral cyclophosphamide in relapsed ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(7):1037–44. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002467
 69. Motoyoshi Y., Kaminoda K., Saitoh O. et al. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide. *Oncol Rep* 2006;16(1):141–6.
 70. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E. et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56(5):641–8. DOI: 10.1007/s00262-006-0225-8
 71. Соколенко А., Иванцов А., Городнова Т. и др. Иммунное микроокружение в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неoadъювантную терапию. *Вопросы онкологии* 2023;69(1):74–81. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81
Sokolenko A., Ivantsov A., Gorodnova T. et al. Immune microenvironment in high-grade serous ovarian carcinomas: association with molecular characteristics and response to standard neoadjuvant therapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2023;69(1):74–81. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81

Вклад авторов

Т.В. Городнова, А.П. Соколенко: разработка концепции научной работы, чистовой вариант статьи;
Х.Б. Котив: дизайн статьи, разработка концепции научной работы, составление черновика статьи;
И.В. Берлев, Е.Н. Имянитов: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

T.V. Gorodnova, A.P. Sokolenko: development of the concept of scientific work, final version of the article;
Kh.B. Kotiv: article design, development of the concept of scientific work, drafting of the article;
I.V. Berlev, E.N. Imyanov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Городнова / T.V. Gorodnova: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>

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

Х.Б. Котив / Kh.B. Kotiv: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>

И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 19-75-10062.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 19-75-10062.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-52-60>

Оценка стоимости вакцинации девочек против вируса папилломы человека в Сибирском федеральном округе

О.А. Ананина¹, Л.Д. Жуйкова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Г.А. Кононова¹, Л.В. Пикалова¹¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2**Контакты:** Ольга Александровна Ананина ananina.olga@bk.ru

Введение. Не снижающаяся заболеваемость цервикальным раком на территории Сибирского федерального округа, составляющая 16,3⁰/₀₀₀₀ (в среднем по России – 13,8⁰/₀₀₀₀), обуславливает необходимость обоснования и осуществления профилактических программ вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ).

Цель исследования – оценить рентабельность прививания против ВПЧ девочек 9–14 лет в СФО в целом и в разрезе субъектов с 60, 80 и 90 % целевым охватом когорты.

Материалы и методы. Использовались данные о численности женского населения в возрасте 9–14 лет в субъектах Сибирского федерального округа за 2022 г., средней суммарной стоимости вакцины, сведения о валовом региональном продукте на душу населения и сведения формы С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» Томской области за 2022 г. Рассчитывались стандартизованные показатели заболеваемости, выявляемость (в процентах) преинвазивного рака шейки матки в Сибирском федеральном округе на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки в 2022 г.

Результаты. В Иркутской, Томской областях, Алтайском и Красноярском краях (стандартизованный показатель заболеваемости равен 16,6; 17,8; 16,3 и 18,9⁰/₀₀₀₀ соответственно) выявляемость преинвазивного рака составляет 48,0–82,4 %, что свидетельствует об эффективности мероприятий по ранней диагностике рака шейки матки. В республиках Тыва, Алтай, Хакасия при стандартизованных показателях заболеваемости 26,4; 20,1; 19,3⁰/₀₀₀₀ соответственно диагностировался рак *in situ* в 8,2–23,6 % случаев, что указывает на недостаточный уровень и дефекты в организации профилактических осмотров в медицинских учреждениях. В первый год прививания против ВПЧ с 60 % охватом когорты девочек 9–14 лет ($n = 404\,943$) потребуется 9,3 млрд руб., с 80 % охватом (539 924 девочки) – более 12,4 млрд руб., с 90 % охватом (607 415 девочек) – более 13,9 млрд руб. на первичную вакцинацию против ВПЧ. В последующие годы потребуется более 2,5–2,8 млрд руб. ежегодно. За 5 лет при 90 % охвате контингента финансовые затраты на вакцинацию составят 817,8 млн руб., а последующие 4 ежегодные инвестирования – 163,6 млн руб. в год. Экономический ущерб, нанесенный смертностью от цервикального рака в Томской области за 5 лет (2018–2022 гг.), составил 3 166,4 млн руб.

Выводы. На примере Томской области отмечено, что при сопоставлении финансовых средств затраты на вакцинацию девочек против ВПЧ меньше экономического ущерба от смертности по причине рака шейки матки в 2,2 раза. Актуально региональное бюджетное финансирование проведения вакцинации девочек на административных территориях до ее интеграции в национальный календарь профилактических прививок.

Ключевые слова: стоимость вакцинации девочек, первичная профилактика, вирус папилломы человека, рак шейки матки, Сибирский федеральный округ

Для цитирования: Ананина О.А., Жуйкова Л.Д., Коломиец Л.А. и др. Оценка стоимости вакцинации девочек против вируса папилломы человека в Сибирском федеральном округе. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):52–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-52-60>

Estimation of the girls cost vaccination against human papillomavirus in the Siberian Federal DistrictO.A. Ananina¹, L.D. Zhuykova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, E.L. Choinzonov^{1,2}, G.A. Kononova¹, L.V. Pikalova¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Ananina ananina.olga@bk.ru

Background. The non-declining cervical cancer incidence in the Siberian Federal District $16.3^0/_{0000}$ (in Russia – $13.8^0/_{0000}$) necessitate preventive vaccination against the human papillomavirus (HPV).

Aim. To evaluate the cost-effectiveness of HPV vaccination in girls aged 9–14 years in the Siberian Federal District as a whole and in the context of subjects with a 60, 80, 90 percent target cohort.

Materials and methods. We studied the size of the female population aged 9–14 years in the constituent entities of the Siberian Federal District for 2022, the average total cost of the vaccine, information on the gross regional product per capita, form C51 “Distribution of deaths by gender, age groups and causes of death” of Tomsk region, 2022. Age-standardized rate per 100,000 population of morbidity and detection (in percentages) of pre-invasive cervix cancer (carcinoma *in situ*) in the Siberian Federal District were calculated per 100 newly diagnosed malignant cervix neoplasms in 2022.

Results. In the Irkutsk, Tomsk regions, Altai and Krasnoyarsk territories age-standardized rate (16.6; 17.8; 16.3; $18.9^0/_{0000}$ respectively), the detection rate of pre-invasive cancer was 48.0–82.4 %, which indicates on the effectiveness of measures for early cervical cancer diagnosis. In the Republics of Tyva, Altai, Khakassia, age-standardized rate (26.4; 20.1 ; $19.3^0/_{0000}$ respectively), cancer *in situ* was diagnosed in 8.2–23.6 % of cases, which indicates an insufficient level and defects in the organization preventive examinations in medical institutions. In the first year of vaccination against HPV with 60 % coverage of a girls cohort 9–14 years old ($n = 404,943$), 9.3 billion rubles will be required, with 80 % coverage (539,924 girls) – more than 12.4 billion rubles, with 90 % coverage (607,415 girls) – more than 13.9 billion rubles for primary vaccination against HPV. In subsequent years, more than 2.5–2.8 billion rubles will be required annually. Over 5 years, with 90 % coverage of the population, the financial costs of vaccination will be (817.8 million rubles), and the subsequent 4 annual investments (163.6 million rubles per year). The economic damage caused by mortality from cervical cancer in the Tomsk region over five years (2018–2022) amounted to 3,166.4 million rubles.

Conclusion. Using the example of the Tomsk region, it was noted that when comparing financial resources, the costs of vaccinating girls against HPV are 2.2 times less than the economic damage from cervical cancer mortality. Regional budget funding for girls vaccination in administrative territories is relevant before its integration into the national calendar of preventive vaccinations.

Keywords: girls cost vaccination, primary prevention, human papillomavirus, cervical cancer, Siberian Federal District

For citation: Ananina O.A., Zhuykova L.D., Kolomiets L.A. et al. Estimation of the girls cost vaccination against human papillomavirus in the Siberian Federal District. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):52–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-52-60>

Введение

В структуре онкозаболеваемости женского населения Сибирского федерального округа (СФО) рак шейки матки (РШМ) в 2022 г. занимал 5-е место с удельным весом 5,0 % после рака молочной железы (22,1 %), рака кожи за исключением меланомы (13,4 %), рака колоректальной зоны (11,4 %), рака тела матки (7,7 %).

Стандартизованный показатель (СП) заболеваемости РШМ в СФО ($16,3 \pm 0,4^0/_{0000}$) стабильно выше среднероссийского ($13,8 \pm 0,1^0/_{0000}$). Среди федеральных округов самые высокие СП заболеваемости РШМ отмечаются в Сибирском и Дальневосточном ($21,6 \pm 0,6^0/_{0000}$). Наименьшие показатели заболеваемости РШМ в СФО зарегистрированы в Новосибирской ($11,8 \pm 0,8^0/_{0000}$) и Омской областях ($12,8 \pm 1,0^0/_{0000}$), наибольшие – в республиках Тыва ($26,4 \pm 3,6^0/_{0000}$) и Алтай ($20,1 \pm 3,6^0/_{0000}$). Необходимо отметить, что при расчете показателя заболеваемости РШМ не учитывается его форма *in situ*, частота выявления которой на 100 впервые выявленных инвазивных случаев рака в последние годы

в Российской Федерации увеличивается (в 2021 г. – 34,4 %, в 2022 г. – 36,8 %) [1].

В структуре онкосмертности женского населения СФО РШМ в 2022 г. занимал 6-е место с удельным весом 5,3 % после колоректального рака (14,9 %), рака молочной железы (14,5 %), поджелудочной железы (8,2 %), легкого (8,1 %), желудка (7,4 %). СП смертности от РШМ в СФО ($6,6 \pm 0,3^0/_{0000}$) также один из самых высоких среди федеральных округов и выше, чем в среднем по Российской Федерации ($4,7 \pm 0,1^0/_{0000}$). Самая высокая смертность наблюдалась в республиках Хакасия ($9,6 \pm 1,5^0/_{0000}$), Тыва ($7,2 \pm 2,0^0/_{0000}$) и Алтай ($7,5 \pm 2,2^0/_{0000}$), самая низкая – в Алтайском крае ($4,5 \pm 0,5^0/_{0000}$), Томской ($4,9 \pm 0,8^0/_{0000}$) и Омской ($5,2 \pm 0,6^0/_{0000}$) областях [2, 3].

Данные СФО по величине СП соответствуют заболеваемости ($15,7^0/_{0000}$) и смертности ($6,3^0/_{0000}$) в Восточной Европе в 2022 г., а по соотношению смертности и заболеваемости СФО (0,37), РФ (0,34) находятся на уровне Северной Америки (0,35) [4].

Рак шейки матки — одно из немногих злокачественных новообразований, которое можно ликвидировать с помощью профилактической деятельности усилиями органов здравоохранения. Согласно Глобальной стратегии ликвидации РШМ 2020 г. Всемирной ассамблеи здравоохранения, для обеспечения заболеваемости цервикальным раком ниже 4 случаев на 100 тыс. женщин к 2030 г. государствам актуально выполнение следующих принципов:

- вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) 90 % когорты девочек к 15 годам;
- скрининг 70 % женщин к 35–45 годам;
- лечение 90 % женщин с предраком и инвазивным раком [5].

В России доля онкологической патологии шейки матки, выявляемой в ходе диспансеризации, от числа всех случаев активного выявления этого заболевания составляет 25–50 % [6]. Недостаточный уровень выявления всех случаев онкологической патологии шейки матки в ходе диспансеризации указывает на целесообразность профилактического прививания (до начала половой жизни девушек с минимальной возможностью связи с ВПЧ) девочек 9–14 лет против ВПЧ, которое уменьшает угрозу развития онкопатологии шейки матки почти на 100 % [7–9].

На современном этапе на начало 2024 г. 137 стран внедрили вакцинацию против ВПЧ в национальные программы иммунизации, из них в 59 (43,1 %) странах проводится вакцинация девочек и мальчиков [10]. В России вакцинация против ВПЧ в национальном календаре отсутствует, как и на территориях большинства стран СНГ, Азии, Ближнего и Среднего Востока, частично в Африке [11]. Для этого профилактического мероприятия широко применяются вакцины «Гардасил» и «Церварикс», в последние годы зарегистрированы и используются «Cecolin», «Walvax», «Cervavac», разработанные в Китае и Индии [12]. В настоящее время еще недостаточно публикаций, оценивающих и подтверждающих эффективность новых вакцин, в связи с чем в нашей стране по-прежнему рекомендуются хорошо известные, используемые в мире более 15 лет, зарекомендовавшие себя вакцины «Гардасил» и «Церварикс». Отсутствие этих прививок в национальном календаре Российской Федерации обусловлено высокой стоимостью зарубежных вакцин. На нашу страну, признанную Всемирным банком государством с доходом выше среднего, не распространяются закупочные льготы для стран с низким уровнем дохода в рамках проектов ЮНИСЕФ (детский фонд Организации объединенных наций), ПАОЗ (панамериканская организация здравоохранения), ГАВИ (Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации) [13]. Закупочная стоимость зарубежной вакцины при двукратном введении для нашей страны составляет примерно

80 долларов на 1 человека: цена 1 дозы вакцины против ВПЧ зависит от производителя и валентности вакцины [14]. В связи с меняющимися логистикой закупок и стоимостью вакцин в России в динамике с 2018 по 2022 г. произошла и рекомбинация их поставок: количество «Гардасила» снижается, а «Церварикса» — увеличивается. В целом в 2022 г. объем поставок значительно снизился [15].

В настоящее время проводятся клинические испытания российской вакцины против ВПЧ (6, 11, 16 и 18-го онкогенных типов ВПЧ) «Цегардекс» с планированием возможности ее применения в 2025 г. Согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации № 774-р от 29.03.2021, включение в национальный календарь профилактических прививок от ВПЧ как девочек, так и мальчиков запланировано на 2026 г. [16].

Таким образом, высокие показатели заболеваемости и смертности от РШМ в СФО делают актуальной разработку региональных программ вакцинации с планированием числа прививаемого контингента и оценкой стоимости вакцин.

Цель исследования — оценить стоимость вакцинации против ВПЧ когорты девочек 9–14 лет в СФО в целом и в разрезе субъектов при условии 60, 80 и 90 % охвата когорты вакцинируемых.

Материалы и методы

Для расчета СП заболеваемости и выявляемости преинвазивного РШМ (карциномы *in situ*) использовались отчетные формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» субъектов СФО, для определения стоимости вакцинации — данные о численности женского населения в возрасте 9–14 лет в субъектах СФО за 2022 г. [17] и средние суммарные данные о стоимости вакцины «Церварикс» (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия) с учетом затрат на осмотр и процесс вакцинации (10 500 руб. за 1 дозу вакцины) [18]. Для обоснования экономической рентабельности программы вакцинации на примере Томской области применялись сведения о валовом региональном продукте на душу населения, отчетной формы С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» Федеральной службы государственной статистики по Томской области за 2022 г.

Рассчитывались СП заболеваемости прямым методом по мировому стандарту Segi на 100 тыс. населения для нивелирования половозрастных отличий на территориях СФО, а также выявляемость (в процентах) преинвазивного РШМ (карциномы *in situ*) в СФО в 2022 г. на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки [19].

Стоимость ежегодной региональной программы вакцинации рассчитывалась по формуле [18]:

$$X = \frac{((t1 + t2 + t3 + t4 + t5 + t6) \times k \times c)}{y},$$

где X – потребность в финансировании региональной программы в год; t1 – число девочек в возрасте 9 лет; t2 – число девочек в возрасте 10 лет; t3 – число девочек в возрасте 11 лет; t4 – число девочек в возрасте 12 лет; t5 – число девочек в возрасте 13 лет; t6 – число девочек в возрасте 14 лет; k – поправочный коэффициент 0,9; 0,8 или 0,6; c – средняя стоимость вакцинации девочек при двукратном введении вакцины; y – количество лет (5 лет).

Расчет количества потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности и инвалидности от злокачественных новообразований проводился по упрощенной методике расчета DALY, принятой Всемирной организацией здравоохранения с 2012 г. [20]. Расчет экономического ущерба (ЭУ) от преждевременной смерти от РШМ выполнен путем умножения абсолютного суммарного значения для возрастных групп от 15 до 85+ лет на величину валового регионального продукта на душу населения Томской области в 2022 г. по формуле:

$$\text{ЭУ} = \text{DALY}(c,a,t) \times \text{ВРП}_i,$$

где ЭУ – абсолютное значение суммарного DALY (с – причина, а – возраст, t – расчетный год); ВРП_i – величина валового регионального продукта в i-году [21].

Расчеты величин DALY и экономического ущерба проводились с помощью компьютерной программы ONCO DALY [22], расчеты стоимости вакцинации против ВПЧ – с помощью Excel 2016.

Результаты

Оценка выявления злокачественных новообразований и преинвазивной онкопатологии шейки матки в регионе СФО. Для анализа были рассчитаны СП заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки и выявляемости РШМ *in situ* на 100 инвазивных случаев в 2022 г. (рис. 1, 2).

Результаты показывают, что в среднем по СФО СП заболеваемости РШМ составил 16,3 на 100 тыс. населения и был выше среднероссийского (13,8 на 100 тыс. населения), выявляемость рака *in situ* – 34,2 на 100 случаев инвазивного рака (среднероссийский показатель – 36,8 %). В Иркутской, Томской областях, Алтайском и Красноярском краях при средних СП (16,6; 17,8; 16,3 и 18,9 на 100 тыс. населения соответственно) преинвазивный рак подтвержден в 48,0–82,4 % случаев от числа впервые выявленных злокачественных новообразований, что свидетельствует об эффективной организации мероприятий по ранней диагностике РШМ.

В Республиках Тыва, Алтай, Хакасия при максимальных СП (26,4; 20,1; 19,3 на 100 тыс. населения соответственно) первичная диагностика рака на стадии *in situ* отмечена лишь в 8,2–23,6 % случаев, что указывает на недостаточный уровень и дефекты в организации профилактических осмотров в медицинских учреждениях первичного звена: охват гинекологическими медицинскими осмотрами, корректность забора и описания мазков шейки матки, качество мониторинга пациенток.

Оценка стоимости вакцинации против ВПЧ девочек на территории СФО. В соответствии с половозрастной структурой женского населения СФО в 2022 г. абсолютное число девочек в возрасте 9–14 лет составляет 674905. С целью снижения заболеваемости РШМ

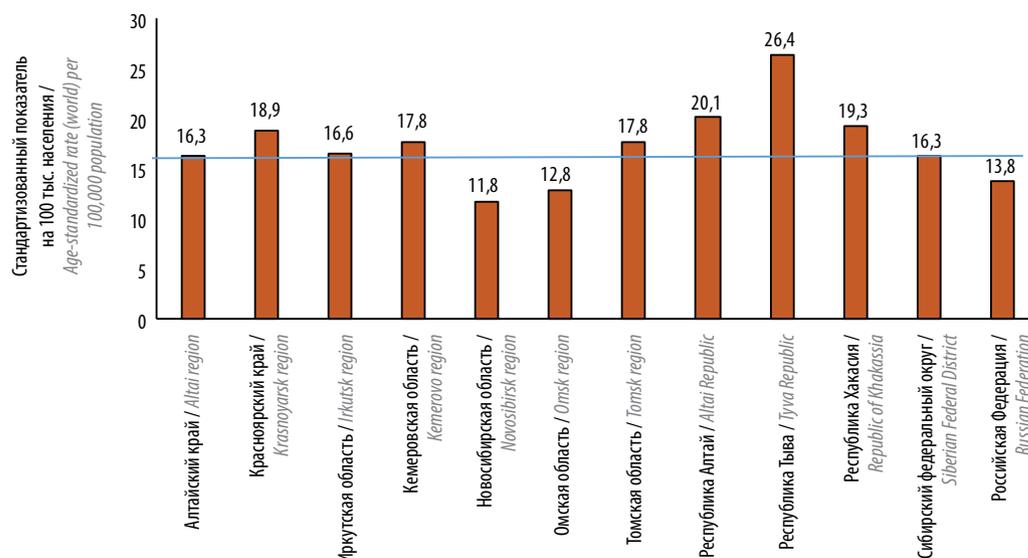


Рис. 1. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе в 2022 г., стандартизованный показатель на 100 тыс. населения
Fig. 1. Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District in 2022, age-standardized rate (world) per 100,000 population

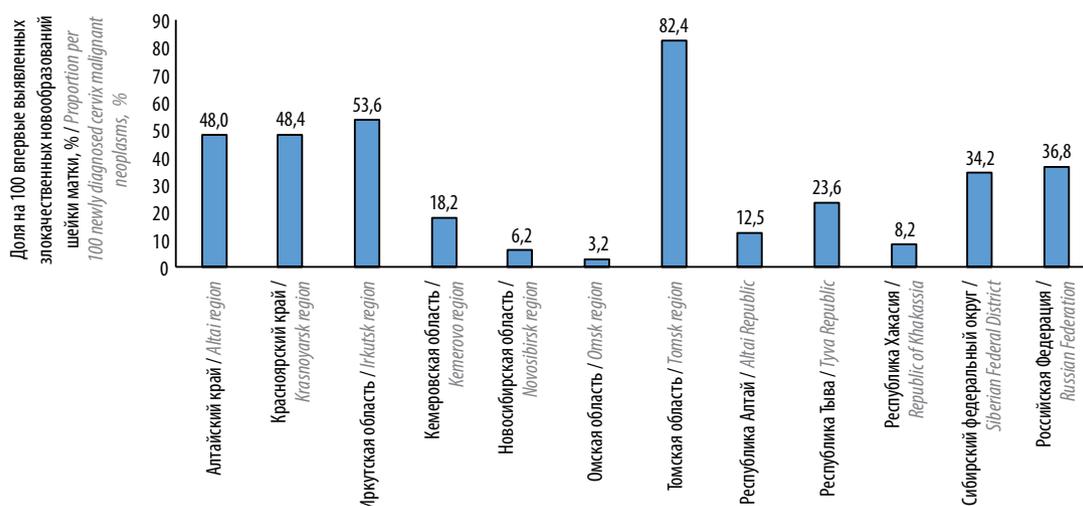


Рис. 2. Выявляемость преинвазивного рака (карциномы in situ) шейки матки в Сибирском федеральном округе в 2022 г., доля (%) на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки

Fig. 2. Detectability of pre-invasive cancer (carcinoma in situ) in the Siberian Federal District in 2022, proportion (%) per 100 newly diagnosed cervix malignant neoplasms

Таблица 1. Потребность в первоначальном финансировании региональных программ по вакцинации против вируса папилломы человека девочек 9–14 лет в Сибирском федеральном округе на 2022 г.

Table 1. Requirement for initial financing of regional programs for vaccination against human papillomavirus girls 9–14 years old in the Siberian Federal District for 2022

| Территория Territory | При 60 % охвате когорты, руб. 60 % cohort coverage, rubles | При 80 % охвате когорты, руб. 80 % cohort coverage, rubles | При 90 % охвате когорты, руб. 90 % cohort coverage, rubles |
|--|---|---|---|
| Республика Алтай Altai Republic | 167 918 400 | 223 891 200 | 251 877 600 |
| Республика Тыва Tyva Republic | 306 222 000 | 408 296 000 | 459 333 000 |
| Республика Хакасия Republic of Khakassia | 333 311 400 | 444 415 200 | 499 967 100 |
| Алтайский край Altai region | 1 190 084 400 | 1 586 779 200 | 1 785 126 600 |
| Красноярский край Krasnoyarsk region | 1 532 365 800 | 2 043 154 400 | 2 298 548 700 |
| Иркутская область Irkutsk region | 1 408 773 000 | 1 878 364 000 | 2 113 159 500 |
| Новосибирская область Novosibirsk region | 1 408 372 800 | 1 877 830 400 | 2 112 559 200 |
| Омская область Omsk region | 997 546 800 | 1 330 062 400 | 1 496 320 200 |
| Томская область Tomsk region | 545 182 800 | 726 910 400 | 817 774 200 |
| Кемеровская область Kemerovo region | 1 423 911 600 | 1 898 548 800 | 2 135 867 400 |
| Сибирский федеральный округ Siberian Federal District | 9 313 689 000 | 12 418 252 000 | 13 970 533 500 |

на территории Сибири первоначально в первый год реализации программ массовой вакцинации против ВПЧ актуально привить 6 погодных групп 9, 10, 11, 12, 13, 14-летних девочек: с 60 % охватом девочек 9–14 лет ($n = 404943$) при двукратном введении вакцины потребуется 9,3 млрд руб., с 80 % охватом

(539924 девочки) – более 12,4 млрд руб., с 90 % охватом (607415 девочек) – более 13,9 млрд руб. на первичную вакцинацию против ВПЧ (табл. 1). В последующие 4 года осуществления программы целесообразно прививание девочек, перешедших из возрастной когорты 8-летних в группу 9-летних, с периодическим

Таблица 2. Потребность в периодическом финансировании региональных программ по вакцинации против вируса папилломы человека девочек 9 лет в Сибирском федеральном округе в год по данным на 2022 г.

Table 2. Requirement for periodic funding of regional programs for vaccination against human papillomavirus girls 9 years old in the Siberian Federal District per year as of 2022

| Территория Territory | При 60 % охвате когорты, руб. 60 % cohort coverage, rubles | При 80 % охвате когорты, руб. 80 % cohort coverage, rubles | При 90 % охвате когорты, руб. 90 % cohort coverage, rubles |
|--|--|--|--|
| Республика Алтай Altai Republic | 33 583 680 | 44 778 240 | 50 375 520 |
| Республика Тыва Tyva Republic | 61 244 400 | 81 659 200 | 91 866 600 |
| Республика Хакасия Republic of Khakassia | 66 662 280 | 88 883 040 | 99 993 420 |
| Алтайский край Altai region | 238 016 880 | 317 355 840 | 357 025 320 |
| Красноярский край Krasnoyarsk region | 306 473 160 | 408 630 880 | 459 709 740 |
| Иркутская область Irkutsk region | 281 754 600 | 375 672 800 | 422 631 900 |
| Новосибирская область Novosibirsk region | 281 674 560 | 375 566 080 | 422 511 840 |
| Омская область Omsk region | 199 509 360 | 266 012 480 | 299 264 040 |
| Томская область Tomsk region | 109 036 560 | 145 382 080 | 163 554 840 |
| Кемеровская область Kemerovo region | 284 782 320 | 379 709 760 | 427 173 480 |
| Сибирский федеральный округ Siberian Federal District | 1 823 515 440 | 2 431 353 920 | 2 735 273 160 |

Таблица 3. Косвенный экономический ущерб от смертности по причине рака шейки матки в Томской области

Table 3. Indirect economic damage from cervical cancer mortality in the Tomsk region

| Год Year | Валовый региональный продукт Томской области на душу населения, тыс. руб. Gross regional product per capita of the Tomsk region per capita, thousand rubles | Годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности и инвалидности (DALY, человеко-лет) Years of life lost as a result of premature mortality and disability (DALY, years) | Экономический ущерб, тыс. руб. Economic damage, thousand rubles | Доля экономического ущерба в трудоспособном возрасте, % Proportion of economic damage in the working age, % |
|-------------|--|--|--|--|
| 2022 | 765,6 | 988,3 | 756 657 | 58,9 |
| 2018–2022 | 621,9 | 5094,99 | 3 168 376 | 59,2 |

ежегодным финансированием (при 80–90 % охвате девочек) в сумме более 2,5–2,8 млрд руб., без ассоциации с инфляционным дисконтированием, прогнозным естественным приростом или убыли популяции девушек во времени и добавления девочек 10–14 лет, не прошедших по разным причинам вакцинацию в предыдущие годы (табл. 2).

Оценка рентабельности проведения программ массовой вакцинации женского населения против ВПЧ в Томской области. С целью обоснования рентабельности проведения программ массовой вакцинации женского населения против ВПЧ было проведено сопоставление установленных капиталовложений в региональную прививочную кампанию и экономического ущерба в связи

со смертностью от РШМ на примере Томской области за 5 лет при 90 % охвате соответствующего контингента (9–14 лет) девочек (табл. 3). Финансовые затраты на первичную вакцинацию (817,8 млн руб.) и последующие 4 ежегодные инвестирования (163,6 млн руб. в год) могли суммировать 1472,0 млн руб., экономические потери в связи со смертностью от РШМ в Томской области за 5 лет (2018–2022 гг.) составили 3166,4 млн руб. При сопоставлении финансовых составляющих отмечено, что затраты на вакцинацию девочек против ВПЧ меньше экономического ущерба от смертности в 2,2 раза, и это притом, что расчет проводился исходя из стоимости наиболее часто применяемой в настоящее время на территории России вакцины, которая является одной из самых дорогих в мире.

Обсуждение

Показатели заболеваемости цервикальным раком в СФО (СП в 2022 г. – 16,3 на 100 тыс. населения) выше, чем в Российской Федерации (СП в 2022 г. – 13,8 на 100 тыс. населения) [2]. При анализе сложившейся ситуации по выявлению рака *in situ* отмечено, что доля от 100 случаев инвазивного рака за 5 лет снизилась на 2,2 %, доля РШМ, выявленного на ранних (I–II) стадиях, – на 4,3 %, что подчеркивает актуальность разработки и реализации профилактической программы, доказавшей в мире свою эффективность по воздействию на снижение заболеваемости цервикальным раком [23]. Учеными Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук впервые в Российской Федерации на примере опыта 2 областных целевых программ по профилактике онкогинекологических заболеваний в Томской области проанализированы переносимость вакцинации и ее последствия за 14 лет. Полученные результаты проведенной региональной кампании подтвердили безопасность и стопроцентную действенность мероприятия по сокращению частоты ВПЧ-сопряженных патологий, в том числе и негинекологической локализации (отмечено, что помимо области шейки матки ВПЧ способствует опухолевой трансформации тканей влагалища, вульвы, полового члена, анального канала, слизистых оболочек органов головы и шеи) в привитой когорте [24].

Поскольку вакцинация против ВПЧ не включена в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации, были проведены расчеты количества необходимых доз вакцины и ее стоимости в разрезе всех субъектов СФО с оценкой рентабельности профилактического мероприятия для разработки

и реализации региональных бюджетных программ до момента санкционированного применения отечественной вакцины на федеральном уровне.

Несмотря на социальную направленность противораковой борьбы, вопрос о рациональном финансовом перераспределении бюджетных средств, выделяемых на профилактику, лечение и реабилитацию больных, вполне разумен наряду с любой другой сферой народного хозяйства. Разработка и внедрение определенных противораковых мероприятий в масштабе развития национального и регионального здравоохранения должны осуществляться на основе комплексного экономического анализа последствий смертности, распространенности онкопатологии и эффективности мер по ее сокращению [25].

Оценка финансовой результативности прививания против ВПЧ, проведенная на примере Томской области, показала, что затраты на вакцинацию против ВПЧ (с максимально возможным 90 % охватом девочек 9–14 лет) меньше экономического ущерба в связи со смертностью от РШМ в 2,2 раза. Финансовая разница возрастет в случае включения в экономический ущерб от РШМ затрат на лечение этой патологии, которые различны в каждом субъекте. Конечно, для полного понимания перспективных ожиданий необходимо учитывать, что эффект от вакцинации против ВПЧ относительно РШМ долгосрочен и наступает через 15–20 лет. Но важно и осознание жизненной реальности: чем раньше начнется массовая вакцинация населения против ВПЧ, тем раньше можно добиться снижения частоты ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований, в том числе и негинекологической локализации. Разработка профилактических мероприятий (в данном случае вакцинации против ВПЧ у женщин) с расчетами их стоимости и рентабельности послужит для региональных органов власти адекватным обоснованием для планирования и финансирования территориальных целевых противораковых программ.

Выводы

На примере Томской области отмечено, что при сопоставлении финансовых средств затраты на вакцинацию девочек против ВПЧ меньше экономических потерь, ассоциированных со смертностью от цервикального рака, в 2,2 раза. Прогрессивны планирование и реализация профилактического массового целевого прививания девочек в рамках регионального бюджетного финансирования до начала национальной реализации вакцинации против ВПЧ с целью преломления ситуации роста заболеваемости РШМ в сторону ее снижения.

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. The state of cancer care for the population of 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, 2022. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 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, 2023. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2023. (In Russ.).
3. Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(4):76–83. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83 Zhuykova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A. et al. The incidence of cervical cancer in the Siberian Federal District. Opukholi zhenskoj reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2020;16(4):76–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83
4. Bray F, Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74(3): 229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
5. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. 17 November, 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240014107>.
6. Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции. Вестник дерматологии и венерологии 2009;(5):49–55. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kolomiets L.A. New horizons for the prevention of the papilloma viral infection. Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology 2009;(5):49–55. (In Russ.).
7. Чернобровкина А.Е. Вклад диспансеризации взрослого населения в раннее выявление онкологических заболеваний женских половых органов. Профилактическая медицина 2022;25(1):7–13. DOI: 10.17116/profmed2022250117 Chernobrovkina A.E. Role of adult population screening in the early detection of female genital cancer. Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine 2022;25(1):7–13. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed2022250117
8. Ананина О.А., Коломиец Л.А., Жуйкова Л.Д. и др. Эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки в Томской области. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):120–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-120-128 Ananina O.A., Kolomiets L., Zhuykova L.D. et al. Efficacy of HPV vaccine in preventing cervical cancer in the Tomsk region. Opukholi zhenskoj reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2023;19(1):120–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-120-128
9. Зароченцева Н.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г. и др. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2019;18(6):98–108. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108 Zarochentseva N.V., Trushina O.I., Novikova E.G. et al. Vaccination against HPV: Theoretical aspects and practical results of cervical cancer prevention. Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention 2019;18(6):98–108. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108
10. HVP Vaccine Included in National Immunization Programme. Available at: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNDIxZTFkZGUtMDQ1Ny00MDZkLThiZDktYWFYiYTkOGU2NDcwIiwidCI6ImY2MTBjMG13LWJkMjQtNGZlOS04MTBlTnkYzI4MGFmYjU5MCIscmMiOjIj>.
11. Immunization Dashboard. WHO. 2023. Available at: <https://immunizationdata.who.int/>.
12. WHO HPV Vaccine Global Market Study. April 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022>.
13. New World Bank Country Classifications by Income Level: 2022–2023. Available at: <https://blogs.worldbank.org/en/opendata/new-world-bank-country-classifications-income-level-2022-2023>.
14. Global Market Study HPV Vaccines. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022.pdf?sfvrsn=6acb4c98_1&download=true.
15. A Vaccine by Leaps and Bounds: Trials of a Drug Against Several Types of Cancer Are Being Completed in Russia. Available at: <https://www.forbes.ru/biznes/486097-vakcina-na-drozzah-v-rossii-zaversautsa-ispytania-preparata-ot-neskol-kih-vidov-raka>.
16. The Russian HPV Vaccine Has Successfully Completed Phase 3 of Clinical Trials. Available at: <https://nanolek.ru/news/companynews/Rossiiskaya-vaktsina-ot-VPCH-uspeshno-proshla-3-fazu-klinicheskikh-issledovaniy/>.
17. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/>. Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosstat.gov.ru/>. (In Russ.).
18. Чернобровкина А.Е., Акопян Е.Г., Максимов С.Я. и др. Методические рекомендации по региональному планированию организации вакцинопрофилактики онкологических заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека. Учебное пособие для организаторов здравоохранения, практикующих врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: СПбГПМУ, 2023. 16 с. Chernobrovkina A.E., Akopyan E.G., Maksimov S.Ya. et al. Methodological recommendations for regional planning of the organization of vaccine prevention of cancer caused by the human papillomavirus. A textbook for health care managers, practicing doctors and students in the system of higher and additional professional education. Saint Petersburg: SPbGPMU, 2023. 16 p. (In Russ.).
19. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д. и др. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D. et al. Characteristics and methods for calculating medical and statistical indicators, operations in oncology. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2014. (In Russ.).
20. WHO Methods and Data Sources for Global Burden of Disease 2000–2019. Global Health Estimates Technical Paper WHO/DDI/DNA/GHE 2020.3. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghes2019_daly-methods.pdf.
21. Garlasco J., Nurchis M.C., Bordino V. et al. Cancers: What are the costs in relation to disability-adjusted life years? A systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health 2022;19(8):4862. DOI: 10.3390/ijerph19084862

22. Ананина О.А., Жуйкова Л.Д., Лунева Е.Е. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2022664458 “ONCO DALY” от 29 июля 2022 г. Доступно по: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49322445_95157449.PDF. Ananina O.A., Zhuykova L.D., Luneva E.E. et al. Certificate of state registration of the computer program № 2022664458 “ONCO DALY” dated July 29, 2022. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49322445_95157449.PDF. (In Russ.).
23. Arbyn M., Xu L., Simoons C., Martin-Hirsch P.P.L. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5): CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3
24. Горбунова Е.А., Аполихина И.А., Голубенко А.Е., Припутневич Т.В. Первичная профилактика от вируса папилломы человека в России: анализ международного опыта и определение лучшей стратегии. *Акушерство и гинекология* 2024;5:158–65. DOI: 10.18565/aig.2024.108
- Gorbunova E.A., Apolikhina I.A., Golubenko A.E., Priputnevich T.V. Primary prevention against human papillomavirus in Russia: analysis of international experience and determination of the best strategy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2024;5:158–65. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2024.108
25. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В. и др. Качество жизни онкологических больных. Томск: Печатная мануфактура, 2011. 152 с. Choyznzonov E.L., Balatskaya L.N., Dubskiy S.V. et al. Quality of Life of Cancer Patients. Tomsk: Printed Manufactory, 2011. 152 p. (In Russ.).

Вклад авторов

О.А. Ананина: сбор и анализ полученных данных, написание статьи;
Л.Д. Жуйкова, Л.А. Коломиец, Е.Л. Чойнзонов: разработка дизайна исследования, написание статьи;
Г.А. Кононова: сбор данных, анализ полученных данных;
Л.Д. Пикалова: анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

O.A. Ananina: data analysis, article writing;
L.D. Zhuykova, L.A. Kolomiets, E.L. Choyznzonov: study design, article writing;
G.A. Kononova: data collection, data analysis;
L.D. Pikalova: data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Ананина / O.A. Ananina: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>
Л.Д. Жуйкова / L.D. Zhuykova: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
Е.Л. Чойнзонов / E.L. Choyznzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>
Г.А. Кононова / G.A. Kononova: <https://orcid.org/0000-0001-6010-6462>
Л.В. Пикалова / L.V. Pikalova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The work was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Статья поступила: 11.07.2024. Принята к публикации: 30.07.2024. Опубликовано онлайн: 08.11.2024.
Article submitted: 11.07.2024. Accepted for publication: 30.07.2024. Published online: 08.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-61-68>

Динамика цервикальной интраэпителиальной неоплазии по данным цитологического и морфологического исследований на примере женских консультаций г. Екатеринбурга

С.Н. Лапикова, К.Х. Сайдуллаева, Е.А. Росюк

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты: Софья Николаевна Лапикова lapikovasonya@gmail.com

Цель исследования – проанализировать динамику цервикальной интраэпителиальной неоплазии по данным цитологического и морфологического исследований на примере женских консультаций г. Екатеринбурга.

Материалы и методы. Проведено описательное эпидемиологическое исследование. Авторы проанализировали данные отчетов о работе кабинета патологии шейки матки на базе 2 женских консультаций (ЖК) Центральной городской клинической больницы № 6 г. Екатеринбурга: ЖК № 1 и ЖК № 2 за период с I квартала 2022 г. по II квартал 2023 г.

Результаты. Количество заключений об отсутствии патологических изменений при цитологическом исследовании шейки матки (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) ежеквартально увеличивается в обеих ЖК за анализируемый период времени. Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение легкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) имеет наибольший удельный вес в структуре аномальных цитологических результатов, подозрение на рак – наименьший. Диспансерная группа в ЖК № 1 практически в 2 раза больше по сравнению с ЖК № 2 ($p = 0,0048$). Статистически значимые различия наблюдаются только в частоте обнаружения атипичных сквамозных клеток неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) ($p = 0,049$). При анализе заключений гистологических исследований ткани шейки матки авторы не выявили статистически значимых различий.

Выводы. После вступления в силу приказа № 521п в г. Екатеринбурге увеличился охват пациенток цитологическим скринингом, выросло число нормальных результатов за счет здоровых женщин, в то время как частота выявления аномальной цитологической картины остается на одном уровне. Эти особенности могут быть связаны с увеличением доступности и повышением качества оказания медицинской помощи. У пациенток, прошедших цервикальный скрининг, можно эффективно осуществлять вторичную профилактику рака шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цитологический скрининг, рак шейки матки, Екатеринбург

Для цитирования: Лапикова С.Н., Сайдуллаева К.Х., Росюк Е.А. Динамика цервикальной интраэпителиальной неоплазии по данным цитологического и морфологического исследований на примере женских консультаций г. Екатеринбурга. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):61–8.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-61-68>

Dynamics of cervical intraepithelial neoplasia according to cytological and morphological data on the example of women's consultations in Yekaterinburg

S.N. Lapikova, K.Kh. Saydullaeva, E.A. Rosyuk

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

Contacts: Sofya Nikolaevna Lapikova lapikovasonya@gmail.com

Aim. To analyze the dynamics of cervical intraepithelial neoplasia according to cytology and morphology data on the example of women's consultations in Yekaterinburg.

Materials and methods. A descriptive epidemiological study was conducted. The authors analyzed data from reports on the work of the cervical pathology office on the basis of two women's consultations in Yekaterinburg: the women's consultation No. 1 of Central City Clinical Hospital No. 6 and the women's consultation No. 2 of Central City Clinical Hospital No. 6 for the period from the 1st quarter of 2022 to the 2nd quarter of 2023.

Results. The number of results on the absence of pathological changes in the cytological examination of the cervix (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) increased quarterly in both the city's women's consultations during the analyzed time period. Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) has the highest proportion in the structure of abnormal cytological results. The observation group in the women's consultation No. 1 is almost 2 times larger than in the women's consultation No. 2 ($p = 0.0048$). Statistically significant differences are observed only in the frequency of ASC-US ($p = 0.049$). The authors did not reveal statistically significant differences in the findings of histological studies of cervical tissue.

Conclusion. After Order No. 521p entered into force in Yekaterinburg, a larger number of patients were covered by cytological screening. The number of normal results increased due to healthy women, but the frequency of abnormal cytology results remains at the same level. This may be due to increased accessibility and improved quality of medical care. In patients who have undergone cervical screening, secondary prevention of cervical cancer can be effectively carried out.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, cytological screening, cervical cancer, Yekaterinburg

For citation: Lapikova S.N., Saydullaeva K.Kh., Rosyuk E.A. Dynamics of cervical intraepithelial neoplasia according to cytological and morphological data on the example of women's consultations in Yekaterinburg. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):61–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-61-68>

Введение

Злокачественные новообразования органов репродуктивной системы занимают наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Заболевания женской репродуктивной системы составляют 18,2 % от общего числа онкопатологий. При этом рак шейки матки (РШМ) в общей структуре онкологической заболеваемости занимает 4-е место, а среди онкологических заболеваний органов репродуктивной системы – 2-е место (13,3 %), уступая раку молочной железы (47,8 %) [1, 2]. РШМ возникает у 570 тыс. женщин в мире, и еще 266 тыс. женщин ежегодно умирают вследствие данной патологии [3]. Мировые исследования за последние годы показали стремительный рост распространенности цервикальной онкопатологии, особенно в молодом репродуктивном возрасте, что негативно влияет на репродуктивную функцию и демографические показатели в целом [4].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) относится к предраковым заболеваниям шейки матки, при этом облигатным предраком является CIN II–III, по классификации Всемирной организации здравоохранения – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL). Как минимум у 25 % женщин HSIL при отсутствии лечения прогрессирует в карциному *in situ* или инвазивный рак. Среднероссийский показатель выявления РШМ *in situ* составляет 37,6 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки (2021 г. – 34,4; 2020 г. – 31,5; 2019 г. – 28,8; 2018 г. – 25,6; 2017 г. – 25,2)

при показателе активного выявления злокачественных новообразований шейки матки 34,9 % (2021 г. – 34,7 %; 2020 г. – 37,3 %; 2019 г. – 41,1 %; 2018 г. – 41,1 %; 2017 г. – 42,2 %) [5]. Таким образом, любой случай инвазивного рака есть результат упущенных возможностей диагностики и лечения CIN. Развитие инвазивного рака занимает обычно 10–20 лет. В связи с этим можно говорить о том, что РШМ является потенциально предотвратимым заболеванием при выявлении на стадии доброкачественных и предраковых состояний шейки матки [6].

В Российской Федерации РШМ является распространенным заболеванием (128,1 случая на 100 тыс., 2020 г.) со стандартизированным показателем заболеваемости 15,8 случая на 100 тыс. женщин, что намного выше, чем в развитых странах (<6,8 на 100 тыс., в Финляндии – 3,8 на 100 тыс.) и даже в некоторых развивающихся странах, и сопоставимо с показателями стран Карибского бассейна (15,5 случая на 100 тыс. женщин) и Латинской Америки (15,2 на 100 тыс. женщин). Доля больных РШМ, выявленных активно, составляет 37,3 %, менее трети (30,8 %) – активно выявленные пациентки с карциномой *in situ*, и у каждой 3-й женщины (33,6 %) опухоль диагностируется на запущенной стадии (III–IV стадия). Прирост заболеваемости достиг 13,6 % за последние 10 лет (2010–2020 гг.). В развитых странах соотношение карцинома *in situ*/инвазивный РШМ составляет 2:3, в Российской Федерации – 1:5. Смертность от РШМ – 4,84 случая на 100 тыс. Прогнозируется рост смертности от РШМ (например, у женщин в возрасте 55–59 лет смертность вырастет с 16 случаев на 100 тыс. в 2018 г. до 29 случаев на 100 тыс. в 2030 г.) [7].

Широкое внедрение скрининга на основе цитологического исследования мазков, окрашенных по Папаниколау (ПАП-тест), в странах Западной Европы и США оказало заметное влияние на снижение заболеваемости (на 70–80 %) и смертности от РШМ (в Швеции и Финляндии – на 80 %) [8]. Современные подходы к скринингу в странах с низким уровнем дохода населения включают визуальный осмотр шейки матки с уксусной кислотой. Это связано с тем, что исследование мазка по Папаниколау – сложная и ресурсоемкая технология, которая неосуществима в условиях ограниченного финансирования [7].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, с целью снижения заболеваемости и смертности от РШМ охват эффективным цервикальным скринингом должен составлять 80 % женского населения. В 2018 г. в докладе генерального директора Всемирной организации здравоохранения было отмечено, что только 22 страны, в основном с высоким уровнем экономического развития, достигли вышеуказанных результатов. В большинстве стран уровень участия составляет <50 %, а в развивающихся странах из-за ограниченных финансовых ресурсов, отсутствия организованных программ, оппортунистического вида скрининга, фрагментарности обследования и недоступной инфраструктуры лечебных учреждений – <10 %. Кроме того, многие страны сталкиваются с проблемами, связанными с некачественным скринингом и отсутствием надлежащего контроля пациентов с положительными результатами [9].

Результаты скрининга на РШМ на территории России неутешительны: доля обследованных женщин по отношению к потребности составляет 3 %. Это можно объяснить недостаточными профилактическими мерами, а также спорадическим (оппортунистическим) видом скрининга [9]. В связи с этим актуальной является аналитическая информация о заболеваемости предраком – CIN – для принятия организационных решений, планирования лечебно-диагностических мероприятий и контроля эффективности медицинской помощи [10].

В 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была принята Глобальная стратегия по ускорению элиминации РШМ, включающая первичную профилактику (вакцинация 90 % детей до 15 лет), скрининг (70 % женщин 35–45 лет) и лечение 90 % пациенток с выявленной CIN.

Цель исследования – проанализировать динамику CIN по данным цитологического и морфологического исследований на примере женских консультаций г. Екатеринбурга.

Материалы и методы

Проведено эпидемиологическое исследование. Авторы проанализировали данные отчетов о работе

кабинета патологии шейки матки на базе 2 женских консультаций (ЖК) Центральной городской клинической больницы № 6 г. Екатеринбурга: ЖК № 1 и ЖК № 2 за период с I квартала 2022 г. по II квартал 2023 г.

Всего онкоцитологическое исследование было проведено 15 686 женщинам (из них 7080 в ЖК № 1 и 8606 в ЖК № 2), гистологическое исследование – 167 женщинам (75 в ЖК № 1 и 92 в ЖК № 2). Прикрепленное население в ЖК № 1 составило 54 469 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, в ЖК № 2 – 45 896 женщин. Следовательно, за анализируемый период времени цитологический скрининг проведен 34,1 % прикрепленного населения.

Возраст женщин – от 18 лет. В 68,3 % случаев ($n = 10711$) онкоцитологическое исследование проводилось женщинам репродуктивного возраста, из них наиболее часто (в 40,4 % случаев) женщинам 30–39 лет ($n = 4328$). Сто тридцать восемь (82,6 %) гистологических исследований было проведено женщинам репродуктивного возраста, из них 58 (42 %) женщинам 30–39 лет. Пациентки обращались в женские консультации самостоятельно при наличии жалоб или в рамках диспансерного наблюдения.

В 2022 г. Министерством здравоохранения Свердловской области был учрежден Приказ № 521п «Об организации медицинской помощи пациенткам с патологией шейки матки и эндометрия на территории города Екатеринбурга», в соответствии с которым организована работа ЖК.

В приложении к данному приказу отражена следующая классификация результатов цитологического исследования (по системе Бетесда):

- NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – дисплазия и злокачественные поражения не обнаружены;
- ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – присутствуют атипичные клетки, но по ним нельзя установить диагноз LSIL;
- LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) – легкая дисплазия (CIN I);
- HSIL – дисплазия высокой степени (CIN II и CIN III);
- подозрение на рак.

Также отдельно выделяют классификацию результатов гистологического исследования:

- CIN I – легкая дисплазия. Аномальные клетки присутствуют, но их мало, и они находятся в нижней трети слизистой оболочки;
- CIN II – умеренная дисплазия, поразившая нижние две трети слизистой оболочки;
- CIN III – тяжелая дисплазия и преинвазивный рак. Аномальные клетки занимают более двух третей нижней части слизистой оболочки. Последняя стадия, после которой может начаться инвазивный РШМ;

- рак *in situ* — внутриэпителиальный рак;
- инвазивный рак.

Для проведения статистического анализа авторы применяли методы описательной статистики в таблице Excel. Учитывая ненормальный способ распределения данных, для оценки достоверности был избран критерий Фишера. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Количество проведенных цитологических исследований в ЖК № 1 за анализируемый год ежеквартально увеличивается. Наблюдается стойкое увеличение частоты цитологического результата «NILM» в абсолютных значениях (с 1372 в I квартале до 1759 в IV квартале), однако в процентном соотношении с I по III квартал данный показатель незначительно снижается с 86 % ($n = 1372$) до 82 % ($n = 1511$), в IV квартале определяется максимальное значение — 89 %. Количество аномальных цитологических результатов с I по III квартал растет — с 221 до 322 (с 14 до 18 %), в IV квартале наблюдается резкий спад до 219 (11 %). Динамика цитологических заключений за 1 год в ЖК № 1 представлена на рис. 1.

Структура аномальных цитологических заключений за 1 год в ЖК № 1 представлена в табл. 1. Частота заключения «ASC-US» изменяется волнообразно: в I и III кварталах значения выше (60 (3,8 %) и 79 (4,3 %) соответственно), чем во II и IV (54 (3,2 %) и 67 (3,4 %) соответственно). В структуре аномальных цитологических результатов по ЖК № 1 за весь представленный период преобладает LSIL: максимальное число наблюдается в III квартале — 216 (12 % всех результатов цитологических исследований), в то время как в IV квартале достигает минимума — 140 (7 %). Аналогично изменяется и частота заключения «HSIL (CIN II)»: в I и III кварталах она выше 1 % (максимум в I квартале — 22 (1,4 %)), во II и IV — не достигает даже 1 %

от результатов всех цитологических исследований (минимум в IV квартале — 7 (0,4 %)). Частота заключения «HSIL (CIN III)» снижается от квартала к кварталу — от 9 (0,6 %) до 3 (0,2 %). Подозрение на рак в структуре аномальных цитологических результатов за анализируемый год занимает последнее место — около 0,1 %. Максимальный показатель отмечается в III квартале — 3 (0,16 %), минимальный — во II квартале (1 (0,06 %)).

Количество проведенных гистологических исследований в ЖК № 1 в I и II кварталах практически одинаково — 22 и 21 соответственно. В III квартале наблюдается значительное уменьшение числа проведенных манипуляций до 5, в IV квартале — значительный рост числа проведенных манипуляций до 27 (максимум за представленный период). Наибольший удельный вес в структуре результатов гистологических исследований имеет CIN I: в I, II, IV кварталах >50 % (11, 13, 19 соответственно). Количество заключений «CIN II» в аналогичных кварталах составляет 5 (23 %), 5 (24 %), 7 (26 %). Исключение составляет III квартал, где показатели частоты заключений «CIN I» и «CIN II» равны 2 (по 40 %). Число заключений «CIN III» в I квартале составляет 2 (9 %), во II, III, IV кварталах — по 1 (5, 20, 4 % соответственно). Рак *in situ* в I квартале был выявлен в 4 (18 %) случаях, во II — в 2 (10 %), в III и IV кварталах — ни разу. Инвазивный рак за наблюдаемый период времени не был обнаружен.

За представленный период времени количество заключений «NILM» по ЖК № 2 неуклонно растет, достигая максимума в IV квартале — 2114 (88 %). В то же время наблюдается обратная тенденция среди аномальных результатов, минимальные значения представлены в IV квартале — 279 (12 %). Динамика цитологических заключений за 1 год в ЖК № 2 представлена на рис. 2.

Структура аномальных цитологических заключений за 1 год в ЖК № 2 представлена в табл. 2. Число

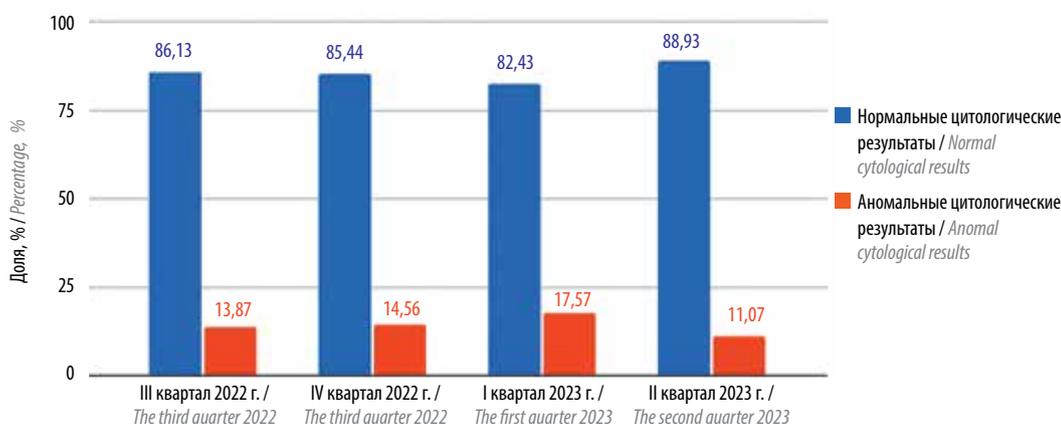


Рис. 1. Динамика цитологических заключений за 1 год в женской консультации № 1

Fig. 1. Dynamics of cytological findings for 1 year in the women's consultation No. 1

Таблица 1. Структура аномальных цитологических заключений за 1 год в женской консультации № 1

Table 1. The structure of abnormal cytological findings for 1 year in the women's consultation No. 1

| Цитологическое заключение Cytological finding | III квартал 2022 г. The third quarter 2022 | IV квартал 2022 г. The fourth quarter 2022 | I квартал 2023 г. The first quarter 2023 | II квартал 2023 г. The second quarter 2023 |
|--|---|---|---|---|
| ASC-US | 60 (3,77) | 54 (3,22) | 79 (4,31) | 67 (3,39) |
| LSIL | 128 (8,04) | 169 (10,08) | 216 (11,78) | 140 (7,08) |
| HSIL (CIN II) | 22 (1,38) | 15 (0,89) | 20 (1,09) | 7 (0,35) |
| HSIL (CIN III) | 9 (0,56) | 5 (0,30) | 4 (0,22) | 3 (0,15) |
| Подозрение на рак Suspected cancer | 2 (0,13) | 1 (0,06) | 3 (0,16) | 2 (0,10) |
| <i>Всего</i> <i>Total</i> | <i>221 (13,87)</i> | <i>244 (14,55)</i> | <i>322 (17,57)</i> | <i>219 (11,07)</i> |

Примечание. Здесь и далее: ASC-US – присутствуют атипичные клетки, но по ним нельзя установить диагноз легкой дисплазии; LSIL – легкая дисплазия; HSIL – дисплазия высокой степени; CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.
Note. Here and further: ASC-US – atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion; CIN – cervical intraepithelial neoplasia.

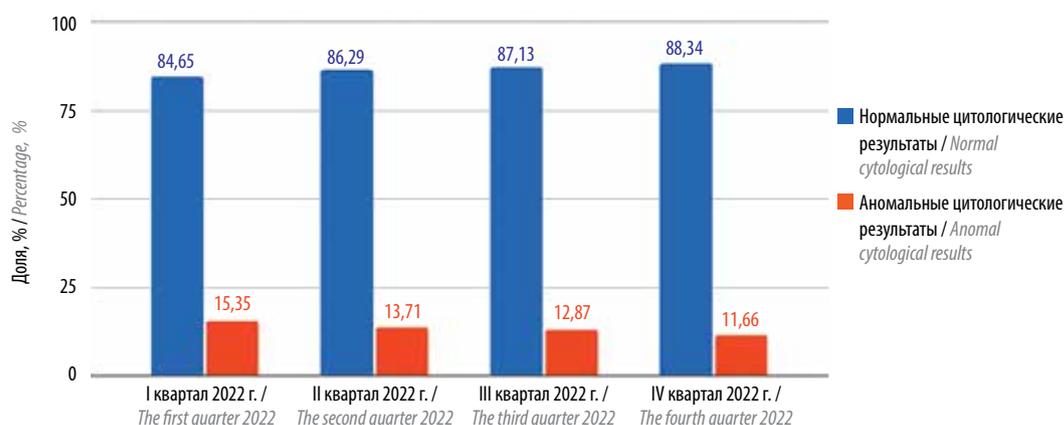


Рис. 2. Динамика цитологических заключений за 1 год в женской консультации № 2

Fig. 2. Dynamics of cytological conclusions for 1 year in the women's consultation No. 2

Таблица 2. Структура аномальных цитологических заключений за 1 год в женской консультации № 2

Table 2. The structure of abnormal cytological findings for 1 year in the women's consultation No. 2

| Цитологическое заключение Cytological finding | I квартал 2022 г. The first quarter 2022 | II квартал 2022 г. The second quarter 2022 | III квартал 2022 г. The third quarter 2022 | IV квартал 2022 г. The fourth quarter 2022 |
|--|---|---|---|---|
| ASC-US | 95 (5,68) | 91 (3,95) | 68 (3,04) | 75 (3,13) |
| LSIL | 142 (8,48) | 202 (8,76) | 195 (8,72) | 181 (7,56) |
| HSIL (CIN II) | 14 (0,84) | 15 (0,65) | 15 (0,67) | 16 (0,67) |
| HSIL (CIN III) | 5 (0,30) | 7 (0,30) | 7 (0,31) | 7 (0,29) |
| Подозрение на рак Suspected cancer | 1 (0,06) | 1 (0,04) | 3 (0,13) | 0 |
| <i>Всего</i> <i>Total</i> | <i>257 (15,36)</i> | <i>316 (13,7)</i> | <i>288 (12,87)</i> | <i>279 (11,65)</i> |

заклучений «ASC-US» с I по III квартал снижается с 95 (5,7 %) до 68 (3 %), в IV квартале отмечается небольшое увеличение до 75 (3,1 %). Аналогично показателям ЖК № 1, LSIL имеет наибольший удельный вес в структуре аномальных цитологических результатов. Показатель изменяется неравномерно: растет от 142 (8,5 %) до 202 (8,8 %) с I по II кварталы и остается почти неизменным в III квартале, затем значительно снижается к IV кварталу (до 181 (7,6 %)). Число заключений «HSIL (CIN II)» увеличивается в абсолютных значениях с 14 до 15, однако уменьшается с 0,8 % в I квартале до 0,7 % во II квартале, затем до конца анализируемого года остается практически неизменным. Число заключений «HSIL (CIN III)» от квартала к кварталу постоянно – 61 (~0,3 %). Подозрение на рак – наиболее редко выявляемый результат цитологического исследования: в I и II квартале его частота равна 1 (<0,1 % от всех результатов), в III квартале – 3 (>0,1 %), в IV квартале – 0.

Число проведенных гистологических исследований в ЖК № 2 изменяется волнообразно: в I и III кварталах наблюдается рост (35 и 28), во II и IV – снижение (14 и 18). Аналогично общему количеству исследований изменяется частота получения результата «CIN I»: в I и III кварталах она составляет 14 (40 %) и 16 (57 %), во II и IV – 9 (64 %) и 11 (61 %). Количество результатов «CIN II» ежеквартально уменьшается, максимальные значения наблюдаются в I квартале (16 (46 %)), затем отмечается резкое снижение до 4 (29 %) во II квартале, в III и IV кварталах – по 3 (11 и 17 % соответственно). Наибольшая частота получения результата «CIN III» определяется в IV квартале – 2 (11 %), в I и III кварталах – по 1 (3 и 4 % соответственно), во II квартале CIN III выявлено не было. Максимально часто рак *in situ* был выявлен в III квартале – 5 (18 %) случаев, в I и IV кварталах – по 2 (6 % и 11 %) случая, во II квартале – 1 (7 %) случай. Инвазивный рак был выявлен только в I ($n = 2$ (6 %)) и III ($n = 3$ (11 %)) кварталах.

При проведении сравнительного анализа показателей работы кабинетов патологии шейки матки в 2 ЖК были выявлены следующие особенности. Диспансерная группа в ЖК № 1 практически в 2 раза больше, чем в ЖК № 2: 507 и 292 женщины соответственно ($p = 0,0048$). При этом не было достоверных различий в частоте обнаружения NILM: 5842 (90 %) и 7469 (87 %) ($p = 0,3$), а также в частоте обнаружения LSIL: 441 (7 %) и 720 (8 %) ($p = 0,3$), HSIL (CIN II): 51 (0,8 %) и 57 (0,7 %) ($p = 0,96$), HSIL (CIN III): 21 (0,3 %) и 26 (0,3 %) ($p = 0,3$). Есть статистически значимые различия в частоте обнаружения ASC-US: 159 (2 %) и 329 (4 %) соответственно ($p = 0,049$).

При анализе заключений гистологических исследований ткани шейки матки авторы не выявили статистически значимых различий: CIN I встречается у 30

(57 %) и 50 (54 %) женщин ($p = 0,2$), CIN II – у 11 (21 %) и 26 (28 %) женщин ($p = 0,4$), CIN III – у 4 (8 %) и 4 (4 %), рак *in situ* – у 8 (15 %) и 10 (11 %) женщин соответственно ($p = 0,3$).

Обсуждение

Цитологический скрининг в г. Екатеринбурге после утверждения приказа № 521п от 16.03.2022 характеризуется увеличением охвата пациенток, в частности повышением частоты проведения цитологических и гистологических исследований, своевременным выявлением и эффективным лечением предопухолевых процессов. Приказ № 521п направлен на внедрение в практическое здравоохранение новых технологий, организацию профилактики, диагностики и лечения заболеваний шейки матки.

Частота проведения цитологических исследований не различается в 2 ЖК г. Екатеринбурга, выявляются самые разные патологии, чаще всего – LSIL, реже всего – подозрение на рак.

Полученные в настоящем исследовании результаты совпадают с данными Т.А. Димитриади и соавт. [11], свидетельствующими об отсутствии внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM) у 87,2 % пациенток, а также с данными А. Essmat и соавт. [12], согласно которым заключение «NILM» было установлено у 83 % пациенток.

Однако имеются разногласия с данными А.П. Шекотовой и соавт. [13], согласно которым результат «NILM» был получен только у 69,5 % пациенток, и А.В. Лагуриной и соавт. [14], сообщившими, что патология шейки матки была выявлена в 2,3 % исследований (следовательно, результат «NILM» был выявлен в 97,7 % случаев). Данные Национальной скрининговой программы Великобритании за 2021–2022 гг. [15] также иные: результат «NILM» был выявлен у 95,5 %.

Распределение внутри аномальных цитологических результатов, представленное в настоящей работе, совпадает с данными всех обозначенных выше исследований, за исключением работы А. Essmat и соавт., где наибольший удельный вес имеет ASC-US [12].

Морфологические исследования биоптатов шейки матки по данным 2 ЖК проводятся крайне редко в связи с тем, что пациентки с патологией шейки матки подлежат маршрутизации в кабинет оказания специализированной медицинской помощи.

Данные настоящего исследования, полученные при анализе заключений гистологических исследований ткани шейки матки, совпадают с данными, представленными в работе D.L. Loopik и соавт. [16], гласящими, что заключение «CIN I» имело место в 56 %, «CIN II» – в 38 %, «CIN III» – в 6 % случаев. Однако имеется некоторое разночтение с результатами исследования С. Bekos и соавт. [17], в котором представлено

следующее распределение заключений гистологических исследований: CIN I – 42,5 %, CIN II – 26,6 %, CIN III – 30,9 %.

Выводы

После вступления в силу Приказа № 521п в г. Екатеринбурге цитологический скрининг охватил большее число пациенток, что привело к увеличению частоты обследований как женщин с патологией шейки матки, так и здоровых женщин. Это находит свое отражение в статистических данных: за весь представленный период наблюдается стойкое увеличение количества нормальных результатов цитологического исследования, в то время как частота аномальных результатов остается на одном уровне (с несущественными сдви-

гами). Первое место в структуре заболеваний шейки матки по данным цитологических исследований занимает LSIL. Наиболее редко ставится заключение «подозрение на рак». При проведении гистологических исследований заключения, свидетельствующие о большей глубине поражения, ставятся значительно реже заключений о более поверхностных поражениях. Так, наиболее часто выявляется CIN I, наиболее редко – инвазивный рак. Это может быть связано с увеличением доступности и повышением качества оказания медицинской помощи. При выявлении заболевания на стадии CIN и своевременном лечении мы можем эффективно осуществлять вторичную профилактику РШМ у пациенток, подвергающихся цервикальному скринингу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кириллова А.П., Илькаева Е.Е., Конкина В.В. и др. Эпидемиологическая и клинико-морфологическая характеристика рака шейки матки в Республике Мордовия за 2018–2020 гг. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки 2022;(1):62–70. DOI: 10.21685/2072-3032-2022-1-6
Kirillova A.P., Ilkaeva E.E., Konkina V.V. et al. Epidemiological and clinical and morphological characteristics of cervical cancer in the Republic of Mordovia for 2018–2020. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences 2022;(1):62–70. (In Russ.). DOI: 10.21685/2072-3032-2022-1-6
- Кулиева Г.З., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. и др. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):77–84. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84
Kulieva G.Z., Mkrtychyan L.S., Krikunova L.I. et al. Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review). Oupukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2023;19(3):77–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84
- Клинышкова Т.В., Турчанinov Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки. Российский вестник акушера-гинеколога 2018;18(2):22–6. DOI: 10.17116/rosakush201818222-26
Klinyshkova T.V., Turchaninov D.V., Buyan M.S. Epidemiological aspects of cervical cancer. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist 2018;18(2):22–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201818222-26
- Ольков И.Г., Кононова И.Н., Гришина Н.К., Доброхотова Ю.Э. Эпидемиологические особенности папилломавирусных инфекций и рака шейки матки в республике Башкортостан и Калининградской области. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2022;30(5):788–94. DOI: 10.32687/0869-866X-2022-30-5-788-794
Olkov I.G., Kononova I.N., Grishina N.K., Dobrokhotova Yu.E. Epidemiological features of papillomavirus infections and cervical cancer in the Republic of Bashkortostan and the Kaliningrad region. Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsini = Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine 2022;30(5):788–94. (In Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X-2022-30-5-788-794
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
- Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В. Вирусная нагрузка как фактор персистенции папилломавирусной инфекции при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I степени. Уральский медицинский журнал 2021;20(4):24–30. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30
Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Epifanova O.V. Viral load as a factor of persistence of papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia grade I. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2021;20(4):24–30. (In Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30
- Дикке Г.Б. Современные стратегии повышения эффективности программ организованного скрининга рака шейки матки. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции 2022;(3):8–16. DOI: 10.46393/27826392_2022_3_8
Dikke G.B. Modern strategies for increasing the efficiency of organized screening programs for cervical cancer. Voprosy prakticheskoy kolposkopii. Genitalnye infektsii = Issues of Practical Colposcopy and Genital Infections 2022;(3):8–16. (In Russ.). DOI: 10.46393/27826392_2022_3_8
- Mello V., Sundstrom R.K. Cervical Intraepithelial Neoplasia. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544371/>.
- Дамирова К.Ф., Бебнева Т.Н. Цервикальный скрининг. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2019;7(3):87–92. DOI: 10.24411/2303-9698-201913912
Damirova K.F., Bebneva T.N. Cervical cancer screening. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Training 2019;7(3):87–92. (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-201913912
- Севостьянова О.Ю., Обоскалова Т.А., Чумарная Т.В. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости церви-

- кальной интраэпителиальной неоплазией в современном мегаполисе. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):112–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-112-119
- Sevostyanova O.Yu., Oboskalova T.A., Chumarnaya T.V. et al. Epidemiological features of the incidence of cervical intraepithelial neoplasia in the modern megapolis. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2023;19(1):112–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-112-119
11. Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А. и др. Опыт применения современных методов диагностики H-SIL в скрининге рака шейки матки на примере Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России* 2019;10(1):28–34. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-28-34
Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A. et al. Experience in the use of modern H-SIL diagnostic methods in the screening of cervical cancer on the example of the Rostov region. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia* 2019;10(1):28–34. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-28-34
 12. Essmat A., Meleis M., Elsokkary H. et al. Study of prevalence of abnormal cervical cytology in Al-Shatby Maternity University Hospital. *Open J Obstet Gynecol* 2021;11(4):434–49. DOI: 10.4236/ojog.2021.114042
 13. Щекотова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. и др. Анализ результатов цитологического скрининга шейки матки у лиц, проживающих в Пермском крае. *Пермский медицинский журнал* 2020;37(3):66–74. DOI: 10.17816/pmj37366-74
 - Schekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V. et al. Analysis of results of cytological screening of cervix in persons living in Perm territory. *Permский медицинский журнал = Perm Medical Journal* 2020;37(3):66–74. (In Russ.). DOI: 10.17816/pmj37366-74
 14. Лагурева А.В., Гурина Л.И., Волков М.В. Организация и результаты цитологического скрининга рака шейки матки в Приморском крае. *Новости клинической цитологии России* 2021;25(2):19–23. DOI: 10.24412/1562-4943-2021-2-0003
Lagureva A.V., Gurina L.I., Volkov M.V. Organization and results of cervical cytological screening in Primorsky region. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii = Russian News of Clinical Cytology* 2021;25(2):19–23. (In Russ.). DOI: 10.24412/1562-4943-2021-2-0003
 15. Cervical Screening Official Statistics 2021–2022. NHS Digital Cervical Screening Programme, England, 2021–2022. Available at: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cervical-screening-annual/england-2021-2022/section-2-cervical-cytology>.
 16. Loopik D.L., Bentley H.A., Eijgenraam M.N.M. et al. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: A systematic review and meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis* 2021;25(3):221–31. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000604
 17. Bekos C., Schwameis R., Heinze G. et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: Results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):6383. DOI: 10.1038/s41598-018-24882-2

Вклад авторов

С.Н. Лапикова, К.Х. Сайдуллаева: сбор и анализ информации, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, статистическая обработка и анализ результатов исследования, подготовка рисунков, написание статьи;

Е.А. Росюк: выбор тематики публикации, статистическая обработка и анализ результатов исследования, редактирование статьи.

Authors' contributions

S.N. Lapikova, K.Kh. Saydullaeva: collection and analysis of the obtained data, reviewing publications on the topic of the article, preparing a list of references, statistical processing and analysis of the results of the study, preparation of drawings, writing the article;

E.A. Rosyuk: choosing the topic of publication, statistical processing and analysis of the results of the study, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Росюк / E.A. Rosyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1303-3955>

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 был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

Статья поступила: 19.06.2024. **Принята к публикации:** 16.07.2024. **Опубликована онлайн:** 08.11.2024.

Article submitted: 19.06.2024. **Accepted for publication:** 16.07.2024. **Published online:** 08.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-69-77>

Длительная клиническая эффективность и безопасность ленватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России

А.Э. Протасова¹⁻³, А.А. Румянцев⁴, М.Ю. Шеремет⁵, А.Ю. Горяинова^{6, 7}, М.В. Волконский⁸, А.Г. Кедрова^{9, 10}, С.В. Кузьмичева¹¹, О.Н. Аймамедова¹², Х.С. Мусаева¹³, С.М. Сорока¹⁴, О.В. Романчук¹⁵, В.Н. Орлова¹⁶, Н.Г. Графт¹⁷, М.Р. Ибрагимова¹⁶, Ю.И. Мерзликина¹⁷, Л.В. Степура¹⁸, Л.Б. Татулова¹⁹, А.А. Абасова¹⁵, А.А. Акопян⁸, Е.В. Арсеньева¹⁶, Ю.В. Васильева⁸, А.В. Белоногов²⁰, Л.В. Криволапова²¹, А.А. Бобрышев¹⁵, Д.Ю. Вовк²², И.А. Луев²³, Н.Р. Абидова⁸, Р.С. Жихорев⁸, Т.А. Железкова⁸, Т.Т. Григорян²⁴, Т.А. Макаркина⁸, В.А. Екимов²⁵, А.В. Жижина¹⁵, Е.В. Карабина²⁶, О.А. Кучевская¹⁶, В.М. Филиппова⁸, Т.А. Линченко²⁷, А.А. Лисаева¹⁶, А.Н. Федорова¹⁶, К.С. Майстренко¹⁶, Е.В. Маркизова¹⁵, Е.В. Когай⁴, Е.П. Красноруцкая⁸, М.Е. Попова¹⁷, Ю.Ю. Пчелин¹⁶, Р.А. Рянжина²⁸, Д.Б. Сидоров¹¹, Е.Б. Шахнович²⁵, С.М. Алексеев¹⁴, М.В. Зинькевич¹⁴, И.О. Белогорцев¹⁴, В.А. Чубенко²⁸, В.М. Моисеенко²⁸, Н.Х. Абдулоева²⁸, А.А. Лебединец¹⁴, Л.В. Страх⁵, Л.К. Семенов¹⁴, М.Б. Болиева²⁹, Ф.З. Айдаева¹³

¹ФГБОУ 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;

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

⁵ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

⁸ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

⁹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

¹⁰Академия последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

¹¹КДЦ ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹²ГБУЗ МО «Люберецкий онкологический диспансер»; Россия, 140006 Люберцы, Октябрьский проспект, 338;

¹³ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Чеченской Республики; Россия, 364029 Грозный, ул. Леонова, 81;

¹⁴ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191104 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39;

¹⁵Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

¹⁷ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

¹⁸ГБУ РО «Онкодиспансер» в г. Шахты; Россия, 346500 Шахты, ул. Шевченко, 153;

¹⁹ГБУЗ МО «Можайская центральная районная больница»; Россия, 143200 Можайск, ул. Амбулаторная, 1;

²⁰ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

²¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119435 Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, 2;

²²ГБУЗ МО «Домодедовская больница»; Россия, 142005 Домодедово, ул. Пирогова, 9;

²³Клиника доктора Ласкова; Россия, 121467 Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1;

²⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 28;

²⁵МБУЗ «Городская больница № 1»; Россия, 141070 Королев, ул. Циолковского, 24;

²⁶ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1Б;

²⁷ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90;

²⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

²⁹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Зортова, 2

Контакты: Анна Эдуардовна Протасова protasova1966@yandex.ru

Введение. Результаты лечения пациенток с раком эндометрия (РЭ) нуждаются в улучшении. Появившаяся иммунотаргетная терапия для лечения наибольшей когорты пациенток приводит к таким феноменам, как отсроченные или длительные эффекты. Поэтому оценка длительных ответов при сохраненном качестве жизни важна для оценки эффективности терапии в целом.

Цель исследования – оценка длительной клинической эффективности терапии левватинибом и пембролизумабом у больных РЭ.

Материалы и методы. В исследование было включено 43 пациентки с РЭ I–IV стадий с профицитом системы репарации в опухоли и длительностью лечения >9 мес. Оценивались медиана выживаемости без прогрессирования, объективный ответ, длительность лечения в зависимости от линии терапии, распространенность и вид нежелательных явлений, режимы коррекции дозы.

Результаты. Терапия левватинибом и пембролизумабом характеризуется высокой клинической эффективностью и переносимой токсичностью. При лечении пациенток с РЭ медиана выживаемости без прогрессирования (пациентки с ответом или стабилизацией >9 мес) составила 10,2 мес (95 % доверительный интервал 9,1–13,0) при медиане длительности наблюдения 9,7 (1,4–33,8) мес. Полных ответов зарегистрировано не было, у 12 (28 %) пациенток зарегистрирован частичный ответ, у 31 (72 %) – стабилизация заболевания. Распространенность нежелательных явлений составила 56,3 %, наиболее частыми были слабость (32,6 % пациенток), артериальная гипертензия (23,3 % пациенток) и гипотиреоз (18,6 % пациенток). Коррекция дозы проведена у 22 (51,2 %) пациенток.

Выводы. Результаты нашего исследования подтверждают длительную клиническую эффективность и управляемую безопасность терапии левватинибом и пембролизумабом. Наличие значимого пула пациенток с длительным эффектом позволяет увеличить продолжительность жизни с сохраненным качеством жизни таких пациенток в России.

Ключевые слова: иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, левватиниб, рак эндометрия, реальная клиническая практика

Для цитирования: Протасова А.Э., Румянцев А.А., Шеремет М.Ю. и др. Длительная клиническая эффективность и безопасность левватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):69–77.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-69-77>

The long-term clinical efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia

A.E. Protasova^{1–3}, A.A. Rumyantsev⁴, M. Yu. Sheremet⁵, A. Yu. Goryainova^{6, 7}, M.V. Volkonskiy⁸, A.G. Kedrova^{9, 10}, S.V. Kuzmicheva¹¹, O.N. Aymamedova¹², Kh.S. Musaeva¹³, S.M. Soroka¹⁴, O.V. Romanchuk¹⁵, V.N. Orlova¹⁶, N.G. Graft¹⁷, M.R. Ibragimova¹⁶, Yu.I. Merzlikina¹⁷, L.V. Stepura¹⁸, L.B. Tatulova¹⁹, A.A. Abasova¹⁵, A.A. Akopyan⁸, E.V. Arsenyeva¹⁶, Yu.V. Vasilyeva⁸, A.V. Belonogov²⁰, L.V. Krivolapova²¹, A.A. Bobryshev¹⁵, D. Yu. Vovk²², I.A. Luev²³, N.R. Abidova⁸, R.S. Zhikhorev⁸, T.A. Zhelezkova⁸, T.T. Grigoryan²⁴, T.A. Makarkina⁸, V.A. Ekimov²⁵, A.V. Zhizhina¹⁵, E.V. Karabina²⁶, O.A. Kuchevskaya¹⁶, V.M. Filippova⁸, T.A. Linchenko²⁷, A.A. Lisaeva¹⁶, A.N. Fedorova¹⁶, K.S. Maystrenko¹⁶, E.V. Markizova¹⁵, E.V. Kogay¹, E.P. Krasnorutskaya⁸, M.E. Popova¹⁷, Yu. Yu. Pchelin¹⁶, R.A. Ryzhina²⁸, D.B. Sidorov¹¹, E.B. Shakhnovich²⁵, S.M. Alekseev¹⁴, M.V. Zinkevich¹⁴, I.O. Belogortsev¹⁴, V.A. Chubenko²⁸, V.M. Moiseenko²⁸, N.Kh. Abduloeva²⁸, A.A. Lebedinets¹⁴, L.V. Strakh⁵, L.K. Semenov¹⁴, M.B. Bolieva²⁹, F.Z. Aydaeva¹³

- 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;
- ⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
- ⁵AVA-PETER LLC; Bld. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;
- ⁶Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
- ⁷Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofanova Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;
- ⁸Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;
- ⁹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;
- ¹⁰Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;
- ¹¹Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;
- ¹²Lyubertsy Oncology Dispensary; 338 Oktyabrskiy Prospekt, Lyubertsy 140006, Russia;
- ¹³Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of Chechen Republic; 81 Leonova St., Grozny 364029, Russia;
- ¹⁴Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary; 37–39 Liteynyy Prospekt, Saint Petersburg 191104, Russia;
- ¹⁵Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan, Kommunarka, Moscow 108814, Russia;
- ¹⁶City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;
- ¹⁷A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;
- ¹⁸Oncology Dispensary of Shakhty; 153 Shevchenko St., Shakhty 346500, Russia;
- ¹⁹Mozhaisk Central District Hospital; 1 Ambulatoreynaya St., Mozhaisk 143200, Russia;
- ²⁰National Medical Research Center, Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;
- ²¹B.V. Petrovskiy Russian Research Center of Surgery; 2 Abrikosovskiy Pereulok, GSP-1, Moscow 119435, Russia;
- ²²Domodedovo Hospital; 9 Pirogova St., Domodedovo 142005, Russia;
- ²³Dr. Laskov's Clinic; Bld. 1, 2 Molodogvardeyskaya St., Moscow 121467, Russia;
- ²⁴S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 28, 52-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
- ²⁵City Hospital No. 1; 24 Tsiolkovskogo St., Korolev 141070, Russia;
- ²⁶Tula Regional Oncology Dispensary; 1B Yablochkova St., Tula 300053, Russia;
- ²⁷Regional Clinical Oncology Dispensary; 90 12-go Sentyabrya St., Ulyanovsk 432017, Russia;
- ²⁸N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;
- ²⁹Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania; 2 Zortova St., Vladikavkaz 362002, Russia

Contacts: Anna Eduardovna Protasova protasova1966@yandex.ru

Background. Endometrial cancer (EC) treatment outcomes need to be improved. Immunotargeted therapy lead to long-term and delayed effects compared to chemotherapy. Estimation of long-term efficacy and quality of life are crucial when we are talking about efficacy in whole.

Aim. To evaluate the long-term clinical efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab therapy in patients with EC.

Materials and methods. The study included 43 patients with stages I–IV EC with mismatch repair-proficient tumors and treatment duration of more than 9 months. We evaluated median progression-free survival, objective response, duration of treatment depending on the line of therapy, prevalence and type of adverse events, and correction regimens.

Results. Lenvatinib plus pembrolizumab treatment was safe and efficacious in recurrent EC. Median of progression-free survival (patients with response or stabilization more than 9 months) is 10.2 months (95 % confidence interval 9.1–13.0), median of follow up is 9.7 (1.4–33.8) months. There were no complete responses, partial response was in 12 (28 %) patients, disease stabilization was in 31 (72 %) patients. Regarding safety, the overall rate of any-grade adverse events was 56.3 %. The most common treatment-related adverse events were fatigue (32.6 %), hypertension (23.3 %), and hypothyroidism (18.6 %). Dose reduction was performed in 22 (51.2 %) patients.

Conclusion. The combination of lenvatinib plus pembrolizumab has long-term efficacy and manageable profile of safety. The presence of a significant pool of patients with durable response allows improving the survival rate of such patients in Russia.

Keywords: immunotargeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, endometrial cancer, real practice

For citation: Protasova A.E., Rumyantsev A.A., Sheremet M.Yu. et al. The long-term clinical efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):69–77. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-69-77>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) остается самым распространенным онкогинекологическим заболеванием в России с ежегодным приростом 1–2 %; в 2023 г. число впервые выявленных случаев РЭ превысило 29 тыс. [1]. При выявлении заболевания на ранней стадии прогноз остается благоприятным, 5-летняя выживаемость достигает 95 %, но при распространенном опухолевом процессе выживаемость падает до 17 % [2]. При этом повышение числа ассоциированных смертей отмечается как в США, так и в России [1, 2].

По этой причине рост интереса к иммунотерапии и комбинированной иммунотаргетной терапии в лечении больных РЭ продолжается. Комбинация пембролизумаба, ингибитора пути программируемой клеточной гибели PD-1, и мультикиназного ингибитора левватиниба была одобрена для лечения РЭ с дефицитом системы репарации в опухолевых клетках в 2020 г. Терапия пациенток после рецидива на фоне предшествующего лечения комбинацией карбоплатина и паклитаксела представляет вызов. Так, например, исследование III фазы по оценке эффективности иксабепилона в сравнении с паклитакселом и доксорубицином было остановлено из-за низкой эффективности [3], а исследования иных режимов продемонстрировали минимальную частоту объективного ответа химиотерапии [4], фактически подчеркивая эволюцию биологии опухоли [5]. Если для пациенток с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (dMMR) возможно использование монотерапии пембролизумабом [6] или его комбинации с химиотерапией [7] с высокой эффективностью, то для наибольшей популяции пациенток без дефицита системы репарации, составляющей 70–80 % общего числа пациенток [8], медиана общей выживаемости остается в пределах 12 мес, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не превышает 3,8 мес [9]. Иммунотаргетная терапия изменяет межклеточные взаимодействия как на системном, так и на клеточном уровне, приводя к таким феноменам, как отсроченные продолжительные эффекты. Поэтому оценка длительных ответов при сохраненном качестве жизни важна для оценки повышения эффективности терапии в целом.

Цель исследования — оценка длительной клинической эффективности терапии левватинибом и пембролизумабом у больных РЭ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование, проводившееся с июля 2020 г. по февраль 2022 г. в 37 онкологических центрах России, были включены пациентки, соответствующие следующим критериям: 1) возраст старше 18 лет; 2) морфологически подтвержденный рецидивирующий или распространенный РЭ; 3) пациентки, получившие >1 линии предшествующей системной

терапии, не подлежащие хирургическому и лучевому лечению, прошедшие терапию левватинибом и пембролизумабом, которым выполнено не менее 2 визуализирующих лучевых исследований (компьютерная или магнитно-резонансная томография). Больным выполнено иммуногистохимическое исследование опухоли эндометрия или применен метод полимеразной цепной реакции, определен статус опухоли (pMMR или MSS). Иммунотаргетная терапия проводилась до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Оценка объективного ответа на терапию пембролизумабом и левватинибом проведена по критериям RECIST 1.1 на основании результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии. ВБП оценивалась как промежуток времени между стартом терапии до прогрессирования заболевания или смерти пациентки. Частота клинической эффективности определялась как сумма долей пациенток с зарегистрированным полным и частичным ответом и стабилизацией опухолевого процесса. За длительный эффект принята примерная 3-кратная продолжительность медианы ВБП для химиотерапевтических режимов после прогрессирования опухолевого процесса на фоне предшествующей терапии [4], составившая 9 мес.

Оценка данных выполнена методами описательной статистики, анализ выживаемости проведен методом Каплана–Мейера. Нежелательные явления (НЯ) оценивались с использованием шкалы CTCAE 5.0. Расчет предварительной статистической гипотезы не проводился.

Результаты

Характеристика пациенток. В ретроспективный анализ клинической практики включено 43 пациентки с рецидивирующим или распространенным РЭ, медиана возраста больных составила 65 (30–83) лет. Клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1. Медиана оценки общего состояния больных по шкале ECOG составила 1 балл, медиана числа пораженных зон — 3 (1–6), доля пациенток с висцеральными метастазами — 53 %, медиана числа предшествующих линий химиотерапии — 3 (1–5). Большая часть (65 %) опухолей пациенток относились к эндометриоидному типу. Распределение больных в зависимости от гистологического типа РЭ отражено на рис. 1. Пациенток, начавших лечение РЭ с неoadъювантной химиотерапии, не было, адъювантная системная терапия проведена 47 % больных. Косвенно доля пациенток с эндометриоидными G₃ и неэндометриоидными опухолями, составившая 47 %, и сходная доля пациенток, получивших адъювантную полихимиотерапию, указывают на включение в исследование группы больных с агрессивными подтипами опухоли. Распределение пациенток по стадиям заболевания приведено

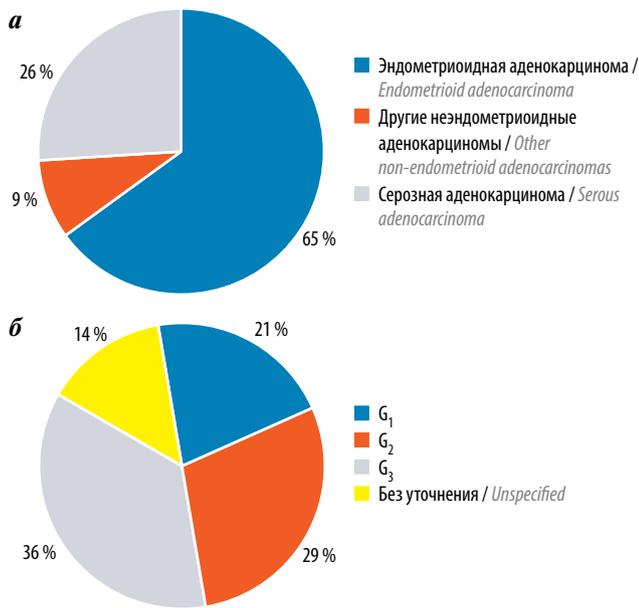


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака эндометрия (а) и степени злокачественности эндометриодной опухоли (б)

Fig. 1. Distribution of patients depending on the histological subtype of endometrial cancer (a) and the grade of malignancy of the endometrioid tumor (b)

в табл. 1. Количество режимов предшествующей терапии, полученных пациентками, составило 13 (табл. 2). В преобладающем большинстве случаев (60,5 %) применялась комбинация карбоплатина и паклитаксела, а доля случаев гормональной терапии не превысила 7 %, что также говорит о преобладании агрессивных гистологических типов РЭ с неблагоприятным прогнозом в проведенном исследовании. Терапия левнатинибом и пембролизумабом в 1-й линии назначалась пациенткам с ранним прогрессированием после системной терапии карбоплатином и паклитакселом в адъювантном режиме.

Эффективность терапии комбинацией левнатиниба и пембролизумаба. При лечении исследуемой группы больных РЭ медиана ВБП с длительностью ответа >9 мес составила 10,2 (95 % доверительный интервал 9,1–13,0) мес (рис. 2), медиана длительности наблюдения – 9,7 (1,4–33,8) мес. Распределение объективных ответов отражено в табл. 3. Полных ответов зарегистрировано не было, у 12 (28 %) пациенток зарегистрирован частичный ответ, у 31 (72 %) – стабилизация. Прогрессирования заболевания на фоне терапии у 43 пациенток с медианой наблюдения 9,7 мес не отмечено. Медиана общей выживаемости не была рассчитана. В табл. 4 отражены данные о длительности лечения левнатинибом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии.

Безопасность терапии левнатинибом и пембролизумабом. Стартовая доза левнатиниба составила 20 мг, редуцированных стартовых доз не отмечалось. Доза

Таблица 1. Характеристика пациенток (n = 43)

Table 1. Patient characteristics (n = 43)

| Показатель Parameter | Значение Value |
|---|-------------------|
| Медиана возраста, лет Median age, years | 65 (30–83) |
| Медиана оценки общего состояния больных по шкале ECOG на момент старта терапии левнатинибом и пембролизумабом, баллы Median ECOG score of patients at the start of lenvatinib plus pembrolizumab treatment | 1 |
| Статус по шкале ECOG (баллы), n (%): ECOG score, n (%): | |
| 0 | 4 (9,3) |
| 1 | 31 (72,1) |
| 2 | 6 (13,9) |
| нет данных no data | 2 (4,7) |
| Адъювантная лучевая терапия в анамнезе, n (%) History of adjuvant radiotherapy, n (%) | 23 (53,5) |
| Медиана числа пораженных зон, n Median number of metastatic sites, n | 3 (1–6) |
| Число больных с висцеральными метастазами, n (%) Number of patients with visceral metastases, n (%) | 23 (53,5) |
| Препараты платины в анамнезе, n (%) History of platinum-based drugs, n (%) | 36 (83,7) |
| Медиана числа режимов системной терапии перед применением комбинации левнатиниба и пембролизумаба, n Number of systemic therapy lines prior lenvatinib plus pembrolizumab, n | 3 (1–5) |
| Адъювантная химиотерапия в анамнезе, n (%) History of adjuvant chemotherapy, n (%) | 20 (46,5) |
| Стадия рака эндометрия, n (%): Endometrial cancer stage, n (%): | |
| IA | 4 (9,3) |
| IB | 5 (11,6) |
| II | 6 (14,0) |
| IIA | 1 (2,3) |
| IIB | 1 (2,3) |
| IIIA | 4 (9,3) |
| IIB | 3 (7,0) |
| IIIC1 | 2 (4,7) |
| IIIC2 | 4 (9,3) |
| IVA | 0 |
| IVB | 10 (23,3) |
| нет данных no data | 3 (7,0) |

левнатиниба редуцировалась при выявлении НЯ при неэффективности коррекции сопутствующей патологии, средняя доза левнатиниба с учетом редукции

в исследуемой группе составила 16,2 мг. Коррекция дозы проведена у 22 (51,2 %) пациенток, при этом 1 шаг редукции дозы до 14 мг был выполнен у 16 (37 %) пациенток, 2 шага редукции дозы до 10 мг – у 4 (9,3 %) пациенток и 3 шага редукции дозы до 8 мг – у 2 (4,7 %) пациенток. Распространенность НЯ, отмеченных при терапии леватинибом и пембролизумабом, составила 56,3 % (табл. 5). Наиболее частыми НЯ были слабость

Таблица 2. Режимы терапии, предшествующей применению комбинации леватиниба и пембролизумаба (n = 43)

Table 2. Treatment regimens prior lenvatinib plus pembrolizumab (n = 43)

| Режим терапии Therapy regimen | Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%) |
|---|---|
| ТСб (карбоплатин + паклитаксел) TCb (carboplatin + paclitaxel) | 26 (60,5) |
| ТСб + Bev (карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб) TCb + Bev (carboplatin + paclitaxel + bevacizumab) | 4 (9,3) |
| Летрозол Letrozole | 1 (2,3) |
| МРА (медроксипрогестерон) MPA (medroxyprogesterone) | 2 (4,7) |
| А (доксорубин) A (doxorubicin) | 3 (7,0) |
| ТР (паклитаксел + цисплатин) TP (paclitaxel + cisplatin) | 1 (2,3) |
| Gem (гемцитабин) Gem (gemcitabine) | 2 (4,7) |
| Доксорубин + ифосфамид + месна Doxorubicin + ifosfamide + mesna | 1 (2,3) |
| Pembro (пембролизумаб) Pembro (pembrolizumab) | 2 (4,7) |
| Р (паклитаксел) P (paclitaxel) | 1 (2,3) |

Таблица 3. Эффективность терапии леватинибом и пембролизумабом у больных раком эндометрия (n = 43)

Table 3. Efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab in endometrial cancer (n = 43)

| Объективный ответ Objective response | Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%) |
|--|---|
| Полный ответ Complete response | 0 |
| Частичный ответ Partial response | 12 (27,9) |
| Стабилизация заболевания Stable disease | 31 (72,1) |
| Прогрессирование Progression | 0 |

(14 (32,6 %) пациенток), артериальная гипертензия (10 (23,3 %) пациенток) и гипотиреоз (8 (18,6 %) пациенток). Дисфония, кожная сыпь, снижение массы тела среди исследуемой группы больных отмечены в единичных случаях.

Обсуждение

В ретроспективном многоцентровом исследовании нами выполнен анализ опыта терапии леватинибом и пембролизумабом рецидивирующего и метастатического РЭ у 43 больных, не подлежащих лучевому или хирургическому лечению, с rMMR/MSS-опухольями с длительностью ответа >9 мес (полный или частичный ответ, стабилизация опухолевого процесса) в рутинной практике в России. Отмечались эффективность проводимого лечения и управляемый профиль токсичности: при общей распространенности НЯ у 56,3 % пациенток редукция дозы выполнялась в 51,2 % случаев. Исследование позволяет оценить эффективность и безопасность терапии леватинибом и пембролизумабом у больных РЭ с длительным эффектом.

Особенностью внедрения в клиническую практику новых режимов терапии в России является постепенность их доступности, когда большая часть пациенток продолжает получать менее эффективное и более

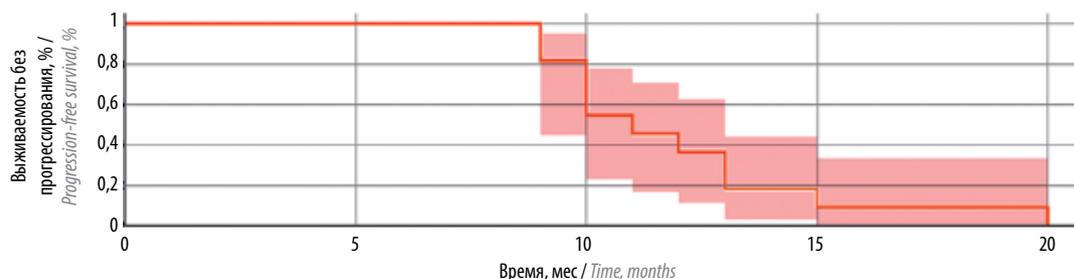


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в популяции

Fig. 2. Progression-free survival in the population

Таблица 4. Длительность лечения ленватинибом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии

Table 4. Lenvatinib plus pembrolizumab treatment duration by treatment line

| Линия терапии Treatment line | Медиана длительности терапии, мес Median duration of therapy, months | Минимальная длительность терапии, мес Minimum duration of therapy, months | Максимальная, длительность терапии, мес Maximum duration of therapy, months |
|---------------------------------|---|--|--|
| 1 | 13,5 | 9,7 | 41,9 |
| 2 | 12,2 | 9,0 | 33,8 |
| 3 | 25,2 | 9,2 | 30,7 |

Таблица 5. Нежелательные явления, отмеченные при лечении ленватинибом и пембролизумабом (n = 43)

Table 5. Adverse events during treatment with lenvatinib plus pembrolizumab (n = 43)

| Нежелательное явление Adverse event | Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%) |
|--|---|
| Слабость Fatigue | 14 (32,5) |
| Артериальная гипертензия Arterial hypertension | 10 (23,2) |
| Гипотиреоз Hypothyroidism | 8 (18,6) |
| Снижение аппетита Loss of appetite | 5 (11,6) |
| Диарея Diarrhea | 4 (9,3) |
| Ладонно-подошвенный синдром Palmar plantar syndrome | 4 (9,3) |
| Тошнота Nausea | 2 (4,7) |
| Стоматит Stomatitis | 1 (2,3) |
| Изменение голоса Voice changing | 1 (2,3) |
| Другое Other | 5 (11,6) |

токсичное лечение, а доступ к новым методам терапии открывается значительно позже.

Несмотря на небольшой размер выборки с относительно коротким периодом наблюдения (медиана длительности наблюдения – 9,7 мес), неравномерность и неоднородность популяции включенных в исследование пациенток, использование режима ленватиниба и пембролизумаба клинически значимо: доля пациенток с ВБП, в 3 раза превосходящей таковую при применении химиотерапевтических режимов, достигает 43 %.

Согласно данным исследования 111/KEYNOTE-146, доля пациенток (в общей популяции) с длительностью терапии >6 мес составила 69 % [10]. Анализ 309/KEYNOTE-775 по длительности эффекта не опубликован, данных исследований реальной клинической практики нет. Недостаточный объективный ответ мог быть связан с несколькими причинами: гетерогенностью популяции в реальной клинической практике, широким спектром сопутствующих заболеваний, худшим их контролем и худшей комплаентностью по сравнению с хорошо организованным исследованием. Следует учитывать и менее точную оценку эффективности по критериям RECIST 1.1 в клинической практике, свободное управление дозой, не связанное с рекомендациями по редукции, недостаточное использование в рутинной практике шкалы СТСАЕ 5.0. С учетом вышеприведенных факторов большая продолжительность терапии у этих пациенток, возможно, связана с более высокой средней дозой (16,2 мг против 14 мг в исследовании 309/KEYNOTE-775), что говорит об эффективности управления НЯ. Однако в связи с малым объемом выборки в нашем исследовании такие прямые сравнения обладают известной погрешностью. Следует учесть и большую долю агрессивных типов РЭ. Так, в исследовании реальной практики показано, что в зависимости от гистологических типов опухоли частота объективного ответа составляла 44 % при эндометриоидном типе, 29,4 % при серозном и 0 % при светлоклеточном типе РЭ [11].

Исследование имеет ограничения, связанные с ретроспективным дизайном и смещением при отборе, малым размером выборки, коротким периодом наблюдения, малым количеством детальной информации о НЯ и отсутствием оценки качества жизни пациенток. Тем не менее ценность проведенного анализа первых данных, описывающих пациенток с длительным эффектом при лечении РЭ ленватинибом и пембролизумабом, очевидна.

Выводы

С 2023 г. комбинация ленватиниба и пембролизумаба является предпочтительной опцией терапии больных распространенным и метастатическим РЭ

с профицитом системы репарации неспаренных оснований, не подлежащих хирургическому и лучевому лечению. Наличие значимого пула пациенток с длительным эффектом позволяет улучшить продолжи-

тельность жизни с сохраненным ее качеством больных РЭ в России. Для оценки предикторов и точного отбора пациенток требуются дальнейшие проспективные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2024. (In Russ.).
2. Makker V., Green A.K., Wenhham R.M. et al. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:19. DOI: 10.1186/s40661-017-0056-7
3. McMeeekin S., Dizon D., Barter J. et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone *versus* paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):18–23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.026
4. Bestvina C.M., Fleming G.F. Chemotherapy for endometrial cancer in adjuvant and advanced disease settings. *Oncologist* 2016;21(10):1250–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0062
5. Davidson B.A., Foote J., Clark L.H. et al. Tumor grade and chemotherapy response in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2016;17:3–6. DOI: 10.1016/j.gore.2016.04.006
6. Ueno M., Chung H.C., Nagrial A. et al. Pembrolizumab for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the multicohort, phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy282.009
7. Eskander R.N., Sill M.W., Beffa L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2159–70. DOI: 10.1056/nejmoa2302312
8. Corr B., Cosgrove C., Spinosa D., Guntupalli S. Endometrial cancer: Molecular classification and future treatments. *BMJ Med* 2022;1(1):e000152. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000152
9. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/nejmoa2108330
10. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627
11. How J.A., Patel S., Fellman B. et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(1):24–31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.034

Вклад авторов

А.Э. Протасова: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

А.А. Румянцев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа;

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

Authors' contributions

A.E. Protasova: developing the study design, collecting the data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

A.A. Rummyantsev: developing the study design, collecting the data for analysis;

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

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Протасова / A.E. Protasova: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

А.А. Румянцев / A.A. Rummyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

М.Ю. Шерemet / M.Yu. Sheremet: <https://orcid.org/0009-0008-4392-0700>

А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

М.В. Волконский / M.V. Volkonskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

С.М. Сорока / S.M. Soroka: <https://orcid.org/0009-0001-4758-0757>
Л.В. Степура / L.V. Stepura: <https://orcid.org/0000-0002-1008-6085>
А.А. Акопян / A.A. Akopyan: <https://orcid.org/0000-0002-0893-9034>
Ю.В. Васильева / Yu.V. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0001-6394-1578>
И.А. Луев / I.A. Luev: <https://orcid.org/0000-0002-7694-0862>
Н.Р. Абидова / N.R. Abidova: <https://orcid.org/0009-0006-8989-0004>
Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://orcid.org/0000-0003-2281-7380>
Т.А. Железкова / T.A. Zhelezkova: <https://orcid.org/0000-0001-5049-6559>
Т.А. Макаркина / T.A. Makarkina: <https://orcid.org/0000-0002-1000-4262>
Е.В. Карабина / E.V. Karabina: <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>
В.М. Филиппова / V.M. Filippova: <https://orcid.org/0000-0003-1990-175X>
Е.В. Когай / E.V. Kogay: <https://orcid.org/0009-0002-0391-8514>
Р.А. Рянжина / R.A. Ryanzhina: <https://orcid.org/0009-0002-9370-3866>
М.В. Зинькевич / M.V. Zinkevich: <https://orcid.org/0009-0005-9106-955X>
И.О. Белогорцев / I.O. Belogortsev: <https://orcid.org/0009-0005-7328-8222>
В.А. Чубенко / V.A. Chubenko: <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
В.М. Моисеенко / V.M. Moiseenko: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>
Н.Х. Абдулоева / N.Kh. Abduloeva: <https://orcid.org/0000-0001-5236-0241>
А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>
Л.В. Страх / L.V. Strakh: <https://orcid.org/0000-0001-5943-1081>

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-78-85>

Опыт использования робот-ассистированных (da Vinci) операций в лечении распространенного эндометриоза

А.К. Политова, А.Д. Александрова, Ю.А. Вершинина, А.А. Политова, М.И. Рохлина

Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Алла Константиновна Политова al1870@mail.ru

Введение. В настоящее время генитальный эндометриоз рассматривается как одно из самых тяжелых состояний у женщин репродуктивного возраста, имеющих пагубные последствия для социального, профессионального и психологического функционирования. Он занимает 3-е место в структуре гинекологических заболеваний после воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы и миомы матки, ввиду чего приобретает более выраженную социальную значимость и перестает быть только медицинской проблемой.

Цель исследования – изучение результатов хирургического лечения пациенток с тяжелыми формами генитального эндометриоза с применением хирургического роботизированного комплекса da Vinci.

Материалы и методы. Ретроспективно проведен анализ результатов лечения 51 пациентки, которым в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова за период с января 2015 г. по июль 2024 г. были выполнены робот-ассистированные (da Vinci) операции по поводу глубокого эндометриоза с вовлечением соседних органов. Анализировались длительность оперативного вмешательства и пребывания пациентки в стационаре, объем кровопотери, частота интра- и послеоперационных осложнений, клиническое течение заболевания в отдаленном послеоперационном периоде, частота выявления остаточного инфильтрата в послеоперационном периоде, реализация репродуктивных планов.

Результаты. Длительность хирургического вмешательства составила $220,8 \pm 21,87$ мин, число послеоперационных койко-дней – $6,9 \pm 1,5$, средний объем кровопотери – $160,2 \pm 67,58$ мл. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Частота послеоперационных осложнений составила 7,8 %. Остаточный инфильтрат имел место в 11,7 % случаев. У 94,1 % пациенток отсутствовала клиническая симптоматика эндометриоза в отдаленном послеоперационном периоде. Частота наступления беременности составила 31,9 %.

Выводы. Хирургическое лечение глубокого эндометриоза с использованием хирургического роботизированного комплекса da Vinci в объеме удаления эндометриоидного инфильтрата положительно влияет как на клиническое течение заболевания, так и на репродуктивный потенциал женщины. Флуоресцентная навигация в режиме реального времени продемонстрировала дополнительные возможности визуализации в роботизированной хирургии глубокого эндометриоза, что потенциально позволит повысить радикальность оперативного лечения инфильтративного эндометриоза и может привести к снижению частоты рецидивов.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, эндоскопический доступ, хирургический роботизированный комплекс da Vinci, радикальное удаление эндометриоидного инфильтрата, флуоресцентная навигация индоцианином зеленым

Для цитирования: Политова А.К., Александрова А.Д., Вершинина Ю.А. и др. Опыт использования робот-ассистированных (da Vinci) операций в лечении распространенного эндометриоза. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):78–85.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-78-85>

Experience of using robot-assisted (da Vinci) operations in the treatment of common endometriosis

A.K. Politova, A.D. Aleksandrova, Yu.A. Vershinina, A.A. Politova, M.I. Rokhlina

Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Institute for Advanced Medical Studies, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Contacts: Alla Konstantinovna Politova al1870@mail.ru

Background. Currently, genital endometriosis is considered as one of the most severe conditions in women of reproductive age, which has detrimental consequences for social, professional and psychological functioning. It ranks third in the structure of gynecological diseases after inflammatory diseases of the female reproductive system and uterine fibroids. Because of this, it acquires a more pronounced social significance and ceases to be only a medical problem.

Aim. To study the results of surgical treatment of patients with severe forms of genital endometriosis using the da Vinci surgical robotic complex.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment results of 51 patients operated on at the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center for the period from January 2015 to July 2024, who underwent robot-assisted (da Vinci) operations for deep endometriosis involving neighboring organs. The duration of surgery and hospital stay, the amount of blood loss, the frequency of intra- and postoperative complications, the clinical course of the disease in the long-term postoperative period, the frequency of detection of residual infiltration in the postoperative period, and the implementation of reproductive plans were analyzed.

Results. The duration of the surgical intervention was 220.8 ± 21.87 minutes. The postoperative bed-day was 6.9 ± 1.5 bed-days. The average blood loss was 160.2 ± 67.58 ml. There were no intraoperative complications. Postoperative complications accounted for 7.8 %. Residual infiltration occurred in 11.7 % of cases. 94.1 % of the patients had no clinical symptoms of endometriosis in the long-term postoperative period. The pregnancy rate was 31.9 %.

Conclusion. Surgical treatment of deep endometriosis using da Vinci surgical robotic complex in the amount of radical removal of endometrioid infiltrate has a positive effect on both the clinical course of the disease and the reproductive potential of a woman. Real-time fluorescence navigation has demonstrated additional imaging capabilities in robotic surgery for deep endometriosis, potentially increasing the radicalism of surgical treatment of infiltrating endometriosis and may lead to a reduction in recurrence rates.

Keywords: genital endometriosis, endoscopic access, da Vinci surgical robotic complex, radical removal of endometrioid infiltrate, fluorescent navigation with indocyanine green

For citation: Politova A.K., Aleksandrova A.D., Vershinina Yu.A. et al. Experience of using robot-assisted (da Vinci) operations in the treatment of common endometriosis. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):78–85. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-78-85>

Введение

Частота развития эндометриоза у женщин репродуктивного возраста составляет от 12 до 50 % [1]. Ряд исследований показали, что от 25 до 50 % женщин с бесплодием имеют эндометриоз [2]. Актуальность темы возрастает вследствие высокой частоты и роста заболеваемости за последние несколько лет, а также ввиду риска рецидивов эндометриоза после оперативного лечения [3].

Диагностика и лечение эндометриоза до сих пор является предметом научных дискуссий. Важное место в диагностике этого заболевания отводится лапароскопии. По мнению президента Общества по эндометриозу и заболеваниям матки (The Society of Endometriosis and Uterine Disorders) профессора Charles Chapron (Франция), высказанному на I Международном конгрессе Общества по эндометриозу и заболеваниям матки в 2015 г., «идеальной должна быть ситуация, когда женщине с эндометриозом за всю жизнь проводится только одна операция по поводу эндометриоза. Врач должен определить оптимальное время и объем ее проведения с учетом тяжести процесса и репродуктивных планов женщины. В остальное время приоритет отдается медикаментозной терапии с целью минимизации оперативных вмешательств, улучшения качества жизни и препятствия распространения процесса».

Боль является одним из наиболее частых симптомов, приводящих к обращению пациенток к гинекологу поликлиники [4]. Именно боль существенно ухудшает качество жизни пациенток [5, 6]. Степень выраженности синдрома тазовых болей может не соответствовать степени поражения органов малого таза. Пациентки с малыми формами эндометриоза могут отмечать выраженный болевой синдром [7], в то время как у больных с распространенным колоректальным эндометриозом жалобы могут отсутствовать [8]. Эндометриоидные инфильтраты при вовлечении толстой кишки могут приводить к значительным стенозам просвета кишечника, вызывая окклюзионные или субокклюзионные симптомы, а при вовлечении органов мочевой системы – к нарушению оттока мочи и гидронефрозу почек [9].

Хирургическое лечение остается «золотым стандартом» при тяжелых формах эндометриоза. Оно может выполняться роботизированным, лапароскопическим, открытым (лапаротомным), комбинированным доступами. Лапароскопический подход в настоящее время признан оптимальным для лечения эндометриоза, поскольку он предлагает несколько преимуществ по сравнению с открытым доступом, включая снижение травматичности, улучшение визуализации, сокращение времени реабилитации и длительности нетрудоспособности [10, 11].

Одним из основных преимуществ роботизированной системы da Vinci является трехмерная визуализация. По сравнению с традиционным двумерным плоским изображением операционного поля оптическая система обеспечивает визуальное и эргономическое преимущество хирургу, работая в качестве фильтра тремора оператора, улучшая его интуитивные движения, что, в свою очередь, облегчает работу в труднодоступных анатомических областях, при выполнении обширной диссекции тканей и наложении швов [12, 13]. Применение флуоресцентной навигации индоцианином зеленым предоставляет дополнительные критерии радикальности лечения.

Цель исследования — изучить результаты хирургического лечения больных распространенным генитальным эндометриозом с использованием хирургического роботизированного комплекса da Vinci.

Материалы и методы

В отделении гинекологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова накоплен собственный опыт лечения пациенток с тяжелыми формами эндометриоза, включающий 51 робот-ассистированное вмешательство, из которых 4 операции были радикальными (в сочетании с гистерэктомией), 47 — органосохраняющими (с сохранением матки). Иссечение эндометриоидного инфильтрата с использованием органосохраняющей методики шейвинга (поверхностное сбривание инфильтратов кишки без вскрытия ее просвета) было выполнено у 21 пациентки (из них у 13 — со вскрытием просвета и наложением кишечного шва), резекция мочевого пузыря — у 6, резекция мочеоточника с формированием уретероцистоанастомоза — у 2, краевая резекция прямой кишки — у 6, передняя резекция прямой кишки — у 3, низкая передняя резекция прямой кишки и нижней трети сигмовидной кишки с наложением сигморектального анастомоза и двустольной трансверзостомой — у 4, сегментарная резекция сигмовидной кишки с формированием анастомоза «конец в конец» — у 5 пациенток. У 7 пациенток иссечение инфильтрата не сопровождалось вскрытием полого органа. Нами выполнялись только циркулярная резекция кишки и наложение анастомоза с применением линейного сшивающего аппарата «Проксимат TLC 75» (Eticon Endo-Surgery) и циркулярного сшивающего аппарата EEA 28 mm—4.8 mm (Auto Suture).

Средний возраст пациенток составил $35,5 \pm 2,5$ года, время от момента появления клинических симптомов до выполнения операции — от 4 до 8 лет ($5,5 \pm 0,47$ года). Только 23,5 % больных до момента операции проводилась гормональная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, диеногестом за период наблюдения.

Общее количество удаленных инфильтратов составило 75. Диаметр инфильтратов до 2 см имел место

у 36 пациенток, >2 см — у 33. У 4 пациенток было диагностировано 3 инфильтрата, у 9 больных — 2 инфильтрата.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила $220,8 \pm 21,87$ мин, средняя длительность анестезиологического пособия — $263,0 \pm 48,33$ мин, средний объем кровопотери — $160,2 \pm 67,58$ мл, число послеоперационных койко-дней — $6,9 \pm 1,5$.

Четырем пациенткам (7,8 % от общего числа прооперированных) было показано формирование стомы в связи с низким расположением анастомоза до 5 см от ануса.

Интраоперационное осложнение зафиксировано у 1 больной. Имела место коагуляционная травма правого мочеоточника, проведено его стентирование. Через 2 мес после удаления мочеоточникового стента, на 2-е сутки появились жалобы на подтекание мочи из влагалища. По данным обследования выявлены стриктура нижней трети правого мочеоточника, мочеоточниково-влагалищный свищ. Выполнено оперативное лечение в объеме формирования уретероцистоанастомоза, стентирования правого мочеоточника.

Остаточный инфильтрат имел место у 6 (11,7 %) пациенток. Сорок восемь (94,1 %) пациенток в послеоперационном периоде подтвердили отсутствие клинической симптоматики эндометриоза, с 3 (5,9 %) больными не удалось связаться.

У 1 пациентки спустя 4 года после робот-ассистированного иссечения эндометриоидного инфильтрата, формирования уретероцистоанастомоза слева был диагностирован рецидив эндометриоза с вовлечением толстой кишки. Женщина в этот период времени нигде не наблюдалась, терапию не получала. Повторно была прооперирована в объеме робот-ассистированной гистерэктомии, низкой передней резекции прямой кишки и нижней трети сигмовидной кишки с наложением сигморектального анастомоза и превентивной двустольной трансверзостомы.

Из 47 пациенток, которым выполнены органосохраняющие операции, беременность планировали 33 (70,2 %), 6 из них продолжают гормональную терапию в настоящий момент. Беременность наступила у 15 (31,9 %) пациенток.

Трудность хирургического лечения эндометриоза заключается в наличии рубцово-спаечного процесса и сложности в определении органопринадлежности измененных тканей. На наш взгляд, существует несколько ключевых принципов, которые упрощают работу хирурга и повышают безопасность вмешательства. Начинать иссечение инфильтрата целесообразно на границе здоровых и пораженных тканей со вскрытия брюшины. Диссекция в пределах предбрюшинной клетчатки позволит лучше визуализировать анатомию

таза, повысить уверенность в радикальности проводимой операции. Оптимально сначала выделить инфильтрат из окружающей клетчатки, пересечь пораженную крестцово-маточную связку от матки, освободить ректовагинальное пространство — это улучшит мобильность пораженного участка кишки и позволит точно определить уровень поражения и объем последующей операции. В ряде случаев показано выделение маточной артерии в месте ее отхождения от внутренней подвздошной артерии, что уменьшит риск кровотечения из ее ветвей при работе в этой области. Уретеролизис (с возможным стентированием или без него) следует рассматривать как обязательный этап операции по поводу кишечного эндометриоза, так как он позволяет снизить или практически исключить риски травмы мочеочочника. По данным А.И. Ищенко, у 18–52 % пациенток с распространенными формами эндометриоза наблюдается поражение мочевыводящих путей или вовлечение их в процесс [14]. По результатам исследования Knabben и соавт. (2015) [15], у 98,1 % больных данной категории уретеролизис не сопровождается никакими серьезными интраоперационными осложнениями. Мы имели практически аналогичный результат — 96,1 %.

Диссекция анатомических пространств Лацко (латеральное параректальное пространство) и Окабаяши (медиальное параректальное пространство) способствует выделению важных анатомических ориентиров и позволяет максимально радикально выделить эндометриоидный инфильтрат с минимальным риском повреждения магистральных сосудов и нервов. Вскрытие пространства Лацко предоставляет оптимальный доступ к ветвям внутренней подвздошной артерии и висцеральным тазовым нервам (тазовые внутренние нервы и тазовое нервное сплетение). Вскрытие пространства Окабаяши обеспечивает безопасное выделение мочеочочника, гипогастриального нерва, крестцово-маточных и ректовагинальных связок.

По нашему мнению, использование маточного ретрактора и кишечного зонда позволит лучше визуализировать зону работы хирурга с целью адекватного натяжения ткани при рассечении облитерированного дугласова пространства.

Часто поражение толстой кишки сочетается с вовлечением задней стенки влагалища. В нашем исследовании это имело место в 15 (29,4 %) случаях. Данная ситуация осложняется близостью расположения кишечного анастомоза и швов на слизистой оболочке влагалища. С целью профилактики развития кишечно-вагинальных свищей использовалось подшивание сальника к стенке влагалища для разграничения пространств.

Согласно данным литературы, хирургическое лечение колоректального эндометриоза включает шейвинг, дисковидную резекцию кишки (иссечение эндометриоидного инфильтрата на передней стенке кишки с вскрытием ее просвета и последующим сшиванием)

и циркулярную резекцию кишечника с наложением анастомоза [16]. При выборе типа резекции толстой кишки учитываются следующие ключевые параметры: количество и размер эндометриоидных инфильтратов, расстояние от уровня анального отверстия до инфильтрата, степень вовлеченности окружности кишки, глубина инвазии стенки кишки и лимфатическая диссеминация [7].

Шейвинг является нерадикальным методом лечения, заключается в иссечении инфильтрата в пределах серозного слоя стенки с высоким риском механического и термического повреждения кишки, что может потребовать наложения одно- или двухрядного кишечного шва [17].

Дисковидная резекция кишки также является нерадикальным методом лечения колоректального эндометриоза [18]. Данную технику возможно использовать при удалении инфильтрата, находящегося не выше 15 см от ануса, с выполнением передней резекции стенки кишки с помощью трансанального циркулярного сшивающего аппарата [8]. Дисковидная резекция показана при стенозировании не более 1/3 просвета кишки, диаметре очага до 2 см, а также при локализации инфильтрата не выше 15 см и не ниже 7 см от ануса [19].

Циркулярная резекция кишки с наложением анастомоза «конец в конец» показана при обширном поражении тканей кишки с деформацией и стенозом просвета (рис. 1, 2). Целесообразно ее выполнение при стенозе 2/3 и более просвета кишки, размерах эндометриоидного очага 3–6 см и глубине врастания в мышечный слой 5 мм и более [15] (рис. 3). В этом случае наложение разгрузочной колостомы показано при удалении инфильтрата, расположенного ниже 5 см от уровня ануса, что позволит профилактировать его несостоятельность.

Известно, что хирургическое лечение эндометриоза с вовлечением органов мочевой системы включает уретеролизис, уретероцистоанастомоз (рис. 4), резекцию мочевого пузыря (рис. 5).



Рис. 1. Отсечение дистального отдела прямой кишки линейным сшивающим аппаратом «Проксимат TLC 75» (Eticon Endo-Surgery)

Fig. 1. Excision of the distal rectum with a linear stitching device PROXIMATE TLC (Eticon Endo-Surgery)



Рис. 2. Сопоставление культи прямой кишки аппаратом EEA 28 mm–4.8 mm (Auto Suture)

Fig. 2. Comparison of the rectal stump by the apparatus EEA 28 mm–4.8 mm (Auto Suture)

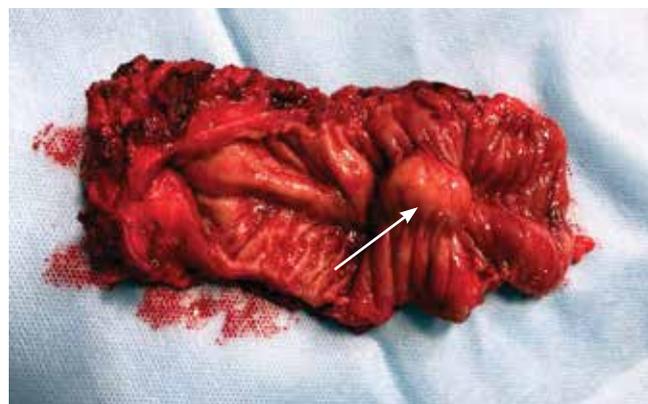


Рис. 3. Резецированный ректосигмоидный отдел толстой кишки с указанием инфильтрата (стрелка)

Fig. 3. Resected rectosigmoid colon with indication of infiltrate (arrow)

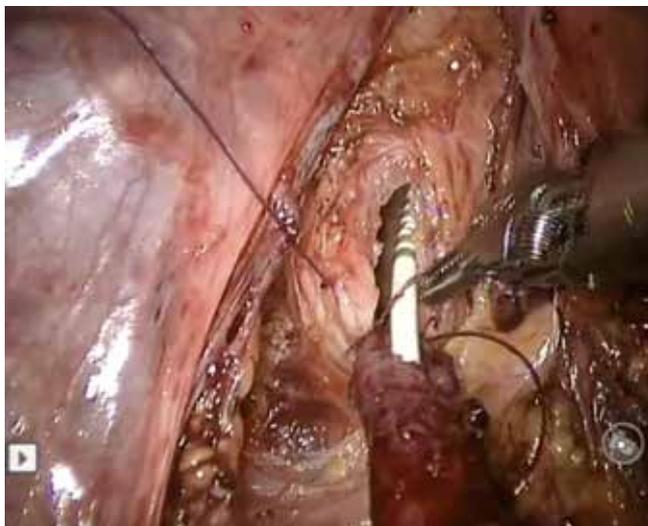


Рис. 4. Робот-ассистированная резекция мочеточника с формированием уретероцистоанастомоза

Fig. 4. Robot-assisted ureteral resection with the formation of ureterocystoanastomosis



Рис. 5. Резекция стенки мочевого пузыря

Fig. 5. Resection of the bladder wall

В нашем исследовании выделение мочеточника проводилось всем пациенткам, причем только у 2 (3,9 %) сопровождалось его стентированием в силу различной степени вовлеченности в инфильтрат. Гидронефроз при предоперационном обследовании был диагностирован только у 1 из 7 пациенток, оперированных по поводу эндометриоза органов мочевой системы. По данным Soriano и соавт. (2011), у 41 (91 %) из 45 пациенток с поражением мочеточника, из которых 22,2 % имели гидронефроз, выполнение уретеролизиса позволило его успешно разрешить [20]. В 1 случае из 5 нами были проведены резекция мочевого пузыря и стентирование мочеточников ввиду близости расположения треугольника Лиего. По мнению I.A. Smith, стентирование мочеточников показано при любом их поражении, а также при эндометриозе мочевого пузыря, расположенного в шейке или в непосредственной близости от устьев мочеточников [21]. Двое больных в нашей клинике прооперированы в объеме реимплантации мочеточника в мочевой пузырь ввиду прорастания эндометриоидного инфильтрата в мочеточник и его обструкции на протяжении. Многие авторы отдают предпочтение выполнению уретероцистоанастомоза по сравнению с сегментарной уретерэктомией с формированием анастомоза, так как отмечают снижение риска развития стеноза мочеточника и его несостоятельности [22].

Семи (13,7 %) пациенткам интраоперационно нами применялось внутривенное введение индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG) с целью флуоресцентной навигации для объективизации границ патологического очага и повышения радикальности хирургического лечения. В ходе всего оперативного вмешательства проводилась смена режимов камеры (белый свет/ближний инфракрасный диапазон NIR-ICG) для контроля края резекции инфильтрата. Во всех случаях выявлено адекватное окрашивание очагов эндометриоза зеленым цветом с четкой границей (рис. 6).

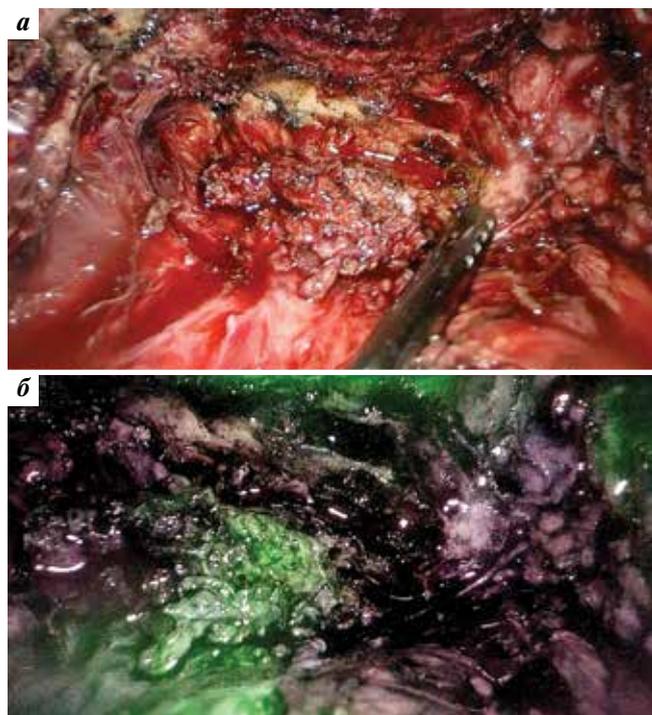


Рис. 6. Синхронизация очагов эндометриоза в белом свете и в режиме NIR-ICG в ходе иссечения инфильтратов: а – очаг эндометриоза в белом свете; б – очаг эндометриоза в режиме NIR-ICG

Fig. 6. Synchronization of foci of endometriosis in white light and in NIR-ICG mode when removing infiltrates: a – foci of endometriosis in white light; б – foci of endometriosis in NIR-ICG mode

При удалении эндометриоидного инфильтрата со стенки кишки режим NIR-ICG также стал вспомогательным инструментом за счет наличия четкой цветовой границы для определения глубины прорастания очага в стенку кишки и для решения вопроса о возможности выполнения шейвинга эндометриоидного инфильтрата с кишечной стенкой. На заключительном этапе операции у всех оперируемых в режиме NIR-ICG были выявлены остаточные очаги эндометриоза, невидимые в режиме белого света, которые были дополнительно иссечены.

Выводы

Инфильтративный эндометриоз – тяжелое заболевание, поражающее женщин репродуктивного возраста, которое проявляется специфическими симптомами и значительно влияет на качество жизни. Хирургическое лечение глубокого эндометриоза является оправданным, но связано с высоким риском развития осложнений. Наш опыт свидетельствует о положительном влиянии радикального удаления всех очагов с позиции уменьшения болей и вероятности рецидива, а также положительного эффекта на репродуктивную функцию.

Хирургическое лечение инфильтративного эндометриоза оптимально проводить в специализированных медицинских учреждениях с использованием мультидисциплинарного подхода.

Флуоресцентная навигация в режиме реального времени продемонстрировала дополнительные возможности визуализации в роботизированной хирургии глубокого эндометриоза, что потенциально позволит повысить радикальность оперативного лечения инфильтративного эндометриоза и может привести к снижению частоты рецидивов.

До настоящего времени роль робот-ассистированной хирургии в лечении патологии органов женской репродуктивной системы до конца не определена, так как помимо очевидных преимуществ использования данной техники имеются и существенные недостатки, связанные с крайне высокой стоимостью хирургической системы. Несмотря на это, робот-ассистированная хирургия является принципиально новым шагом в развитии медицинской науки. Дальнейшее усовершенствование и удешевление технологии логически должно привести к более массовому внедрению роботизированной хирургии, большему количеству операций и исследований на эту тему, что позволит повысить уровень доказательности использования хирургического роботизированного комплекса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фролова И.Л., Цахилова С.Г., Смирнова Л.Е. и др. Современные аспекты эндометриоза: обзор литературы. Проблемы репродукции 2019;25(5):30–5. Frolova I.L., Tsakhilova S.G., Smirnova L.E. et al. Modern aspects of endometriosis: a literature review. Problemy reproduktivnoy = Problems of Reproduction 2019;25(5):30–5. (In Russ.).
2. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C. et al. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: A prospective inter-/intra-rater agreement study. BJOG 2020;127(1):107–14. DOI: 10.1111/1471-0528.15880
3. Horne A.W., Daniels J., Hummelshoj L. et al. Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: Time for a rethink? BJOG 2019;126(12):1414–6. DOI: 10.1111/1471-0528.15894
4. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Прокопенко С.В., Шанина Е.Г. Синдром хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: патофизиологические механизмы формирования и аспекты лечения (обзор литературы). Проблемы репродукции 2017;23(4):98–104.

- Makarenko T.A., Nikiforova D.E., Prokopenko S.V., Shanina E.G. Chronic pelvic pain syndrome in patients with external genital endometriosis: pathophysiological mechanisms of formation and aspects of treatment (literature review). *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction* 2017;23(4):98–104. (In Russ.).
5. Сонова М.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н. и др. Качество жизни больных эндометриозом. *Проблемы репродукции* 2015;21(6):97–104.
Sonova M.M., Loginova O.N., Arslanyan K.N. et al. Quality of life of patients with endometriosis. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction* 2015;21(6):97–104. (In Russ.).
 6. Morotti M., Vincent K., Becker C.M. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209:8–13. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
 7. Abrão M.S., Petraglia F., Falcone T. et al. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015;21(3):329–39. DOI: 10.1093/humupd/dmv003
 8. Попов А.А., Пучков К.В., Федоров А.А. et al. Хирургическое лечение больных с колоректальным эндометриозом: анатомические особенности, показания, техника операций, осложнения. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2020;20(2):95–104.
Popov A.A., Puchkov K.V., Fedorov A.A. et al. Surgical treatment of patients with colorectal endometriosis: anatomical features, indications, surgical technique, complications. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2020;20(2):95–104. (In Russ.).
 9. Попов А.А., Хабибуллах Т., Сопова Ю.И. и др. Мультифокальный инфильтративный эндометриоз с развитием субкомпенсированной кишечной непроходимости. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2022;22(3):71–7.
Popov A.A., Khabibullakh T., Sorova Yu.I. et al. Multifocal infiltrating endometriosis with the development of subcompensated intestinal obstruction. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2022;22(3):71–7. (In Russ.).
 10. Гончаров А.Л., Чичерина М.А., Чернышенко Т.А. и др. Особенности колоректальных резекций при глубоком инфильтративном эндометриозе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;(12–2):54–8.
Goncharov A.L., Chicherina M.A., Chernyshenko T.A. et al. Features of colorectal resections in deep infiltrating endometriosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov* 2022;(12–2):54–8. (In Russ.).
 11. Политова А.К., Кира Е.Ф., Вершинина Ю.А., Александрова А.Д. Хирургическое лечение глубокого ретроцервикального эндометриоза. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2021;16(2):149–53.
Politova A.K., Kira E.F., Vershinina Yu.A., Aleksandrova A.D. Surgical treatment of deep retrocervical endometriosis. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov* 2021;16(2):149–53. (In Russ.).
 12. Габузов Г.Г., Саврасов Г.В., Саакова А.Л. Место робота в оперативной гинекологии. *Эндоскопическая хирургия* 2021;27(6):56–63.
Gabuzov G.G., Savrasov G.V., Saakova A.L. The place of the robot in operative gynecology. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2021;27(6):56–63. (In Russ.).
 13. Кошербаева Л.К., Куракбаев К.К., Кумар А.Б. и др. Оценка экономической эффективности внедрения робот-ассистированной хирургической системы da Vinci. *Вестник КазНМУ* 2014;(4).
Kosherbaeva L.K., Kurakbaev K.K., Kumar A.B. et al. Evaluation of the economic efficiency of the implementation of the robot-assisted surgical system da Vinci. *Vestnik KAZNMU = Bulletin of KazNMU* 2014;(4). (In Russ.).
 14. Barra F., Scala C., Biscaldi E. et al. Ureteral endometriosis: A systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update* 2018;24(6):710–30. DOI: 10.1093/humupd/dmy027
 15. Федотова И.С. Результаты хирургического лечения колоректального эндометриоза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2021. 2 с.
Fedotova I.S. Results of surgical treatment of colorectal endometriosis. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2021. 2 p. (In Russ.).
 16. Цхай В.Б., Khudyakov A., Terjung A. и др. Глубокий инфильтративный эндометриоз с поражением кишечника. *Обзор литературы. Сибирское медицинское обозрение* 2021;2(128):5–11.
Tskhay V.B., Khudyakov A., Terjung A. et al. Deep infiltrating endometriosis with intestinal lesions. Literature review. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2021;2(128):5–11. (In Russ.).
 17. Donnez O., Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: Shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril* 2017;108(6):931–42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.006
 18. Галлямов Э.А., Унанян А.Л., Агапов М.А. и др. Глубокий инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки с вовлечением прямой кишки. *Современное состояние проблемы. Хирургическая практика* 2019;(4):18–31. DOI: 10.38181/issn2223-2427.2019.4.18-31
Gallyamov E.A., Unanyan A.L., Agapov M.A. et al. Deep infiltrating endometriosis of the rectovaginal septum involving the rectum. Current state of the problem. *Khirurgicheskaya praktika = Surgical Practice* 2019;(4):18–31. (In Russ.). DOI: 10.38181/issn2223-2427.2019.4.18-31
 19. Oliveira M.A., Crispi C.P., Oliveira F.M. et al. Double circular stapler technique for bowel resection in rectosigmoid endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(1):136–41. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.07.022
 20. Soriano D., Schonman R., Nadu A. et al. Multidisciplinary team approach to management of severe endometriosis affecting the ureter: Long-term outcome data and treatment algorithm. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(4):483–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.04.011
 21. Smith I.A., Cooper M. Management of ureteric endometriosis associated with hydronephrosis: An Australian case series of 13 patients. *BMC Res Notes* 2010;3:45. DOI: 10.1186/1756-0500-3-45
 22. Fernandes L.F.C., Ebaid G.X., Bassi M.A. Bilateral ureteral endometriosis – an indolent, aggressive, and dangerous condition. *Fertil Steril* 2021;115(1):256–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1427

Вклад авторов

А.К. Политова: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;
А.Д. Александрова: сбор и обработка материала, написание статьи;
Ю.А. Вершинина, А.А. Политова: поиск и анализ источников литературы;
М.И. Рохлина: сбор и обработка материала, анализ источников литературы.

Authors' contributions

A.K. Politova: concept and design of the study, editing of the article;
A.D. Aleksandrova: collection and processing of material, writing of the article;
Yu.A. Vershinina, A.A. Politova: search and analysis of literature sources;
M.I. Rokhlina: collection and processing of material, analysis of literature sources.

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: 08.10.2024. Принята к публикации: 21.10.2024. Опубликовано онлайн: 08.11.2024.
Article submitted: 08.10.2024. Accepted for publication: 21.10.2024. Published online: 08.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-86-94>

Влияние хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников на репродуктивное здоровье женщин с учетом Международной классификации функционирования

И.С. Захаров¹, Д.В. Ковлен¹, А.А. Безменко¹, Е.Ф. Кондрина¹, А.А. Назаренко¹, Н.А. Тригубчук¹, Г.Г. Шагинян²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» Минобороны России; Россия, 119146 Москва, Комсомольский проспект, 13а

Контакты: Игорь Сергеевич Захаров isza@mail.ru

В статье представлен систематический анализ исследований, оценивающих влияние хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников на репродуктивное здоровье, в контексте категорий, заявленных в Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. При идентификации статей использовались зарубежные и отечественные научные базы данных (PubMed, Cochrane, eLibrary). После первичной оценки 704 научных публикаций путем применения критериев включения и исключения были отобраны 46 статей.

Проведенный систематический анализ позволяет сформулировать вывод о том, что хирургические вмешательства, выполненные при доброкачественных новообразованиях яичников, вызывают повреждение овариальной ткани и, как следствие, приводят к уменьшению овариального резерва пациенток, что ассоциируется с нарушением фертильности. Ряд авторов сообщили о некотором восстановлении уровня антимюллера гормона (АМГ) у пациенток спустя 3–12 мес после перенесенной операции. Значительная часть проведенных исследований показала более выраженное послеоперационное снижение концентрации АМГ у пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами, прооперированными по поводу незэндометриозных опухолей яичников. Отмечены более низкие уровни АМГ у женщин, прооперированных по поводу двусторонних опухолей яичников, в сравнении с пациентками, у которых были вмешательства на одном яичнике. Продемонстрированы более высокие послеоперационные уровни АМГ у пациенток с интраоперационным шовным гемостазированием в сравнении с пациентками, у которых гемостаз достигался с использованием биполярной энергии. Кроме того, выявлена зависимость между числом коагуляций и выраженностью снижения уровня АМГ. В единичных работах отмечено более раннее наступление менопаузы у пациенток после хирургического лечения опухолей яичников. В связи с возможным риском развития указанных нарушений необходимы дальнейшие клинические исследования высокого доказательного уровня, направленные на формирование эффективных стратегий по сохранению функционирования репродуктивной системы после проведенного хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников.

Ключевые слова: опухоли яичников, хирургическое лечение заболеваний яичников, овариальный резерв, антимюллеров гормон, нарушение менструальной функции, нарушение эндокринной (гормональной) функции, сексуальная дисфункция, нарушение фертильности, репродуктивное здоровье

Для цитирования: Захаров И.С., Ковлен Д.В., Безменко А.А. и др. Влияние хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников на репродуктивное здоровье женщин с учетом Международной классификации функционирования. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):86–94.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-86-94>

The impact of surgical treatment of benign ovarian tumors on the reproductive health of women, taking into account the International Classification of Functioning

I.S. Zakharov¹, D.V. Kovlen¹, A.A. Bezmenko¹, E.F. Kondrina¹, A.A. Nazarenko¹, N.A. Trigubchuk¹, G.G. Shaginyan²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;
²9 Treatment and Diagnostic Center, Ministry of Defense of Russia; 13a Komsomolskiy Prospekt, Moscow 119146, Russia

Contacts: Igor Sergeevich Zakharov isza@mail.ru

The article presents a systematic analysis of studies evaluating the impact of surgical treatment of benign ovarian tumors on reproductive health, taking into account the criteria stated by the International Classification of Functioning, Disability and Health. To identify articles, foreign and domestic scientific databases were used (PubMed, Cochrane, eLibrary). After the initial identification of 704 scientific publications, 46 articles were selected using inclusion and exclusion criteria.

The conducted systemic analysis allows us to formulate the conclusion that surgical interventions performed for benign ovarian tumors contribute to damage to ovarian tissue, and as a result, a decrease in the ovarian reserve of patients, which is associated with impaired fertility. A number of authors have demonstrated some recovery of anti-Müllerian hormone (AMH) levels 3–12 months after surgery. A significant portion of the studies have demonstrated a more pronounced postoperative decrease in AMH rates in patients with endometriomas compared with women operated on for non-endometrioid ovarian tumors. Lower AMH rates were noted in women with bilateral surgeries for bilateral ovarian tumors compared to patients who had unilateral surgeries. The performed systemic analysis showed higher postoperative AMH rates in patients with intraoperative suture hemostasis in comparison with the use of bipolar energy; in addition, there is a relationship between the number of coagulations and the severity of the decrease in AMH rates. In a few studies, it was noted that patients who underwent surgical treatment of ovarian tumors experienced an earlier onset of menopause. In connection with these possible functional disorders, further clinical studies of a high level of evidence are needed, aimed at developing effective strategies for preserving the functioning of the reproductive system after surgical treatment of benign ovarian tumors.

Keywords: ovarian tumors, surgical treatment of ovarian diseases, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, menstrual disorder, endocrine (hormonal) function disorder, sexual dysfunction, fertility disorder, reproductive health

For citation: Zakharov I.S., Kovlen D.V., Bezmenko A.A. et al. The impact of surgical treatment of benign ovarian tumors on the reproductive health of women, taking into account the International Classification of Functioning. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):86–94. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-86-94>

Введение

В структуре гинекологических заболеваний, по поводу которых пациентки поступают в стационар, доброкачественные новообразования яичников занимают ведущие позиции [1, 2]. Безусловным является тот факт, что объем хирургического лечения опухолей яичников зависит от характера, размеров новообразования, возраста пациентки, а также планов в отношении деторождения. Несмотря на приоритет органосохраняющих стратегий в лечении данной патологии, хирургические вмешательства в той или иной степени оказывают влияние на различные функции репродуктивной системы женского организма, изменяя качество жизни пациенток [3, 4].

Для всестороннего описания унифицированным языком состояния здоровья человека экспертами Всемирной организации здравоохранения была создана Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), которая описывает различные аспекты нарушений функций систем и органов человека, а также связанные с ними нарушения активности, участия и жизнедеятельности. Комплексное использование международных классификаций Всемирной организации здравоохранения (МКФ и Международной классификации болезней 10-го пересмотра) позволяет на понятном языке описывать здоровье человека в целом.

В МКФ функции, нарушение которых ассоциировано с патологией яичников, описаны в разделах 5 и 6 [5]. Раздел 5 включает функции, относящиеся к метаболизму и эндокринным железам: b555 – функции эндокринных желез. В раздел 6 включены b640 – сексуальные функции, b650 – менструальные функции и b660 – функции воспроизведения потомства (фертильность). Данные разделы описывают наиболее распространенные функциональные послеоперационные нарушения, требующие коррекции.

Учитывая широкий спектр возможных функциональных изменений, сопровождающих доброкачественные новообразования яичников, а также являющихся следствием хирургического лечения данной патологии, возникает необходимость в рассмотрении вопроса послеоперационной реабилитации.

С целью формирования полной картины возникающих нарушений функций ниже представлен систематический анализ научных исследований, отражающих влияние хирургического лечения доброкачественных новообразований яичников на репродуктивное здоровье в контексте МКФ.

При проведении первичной идентификации научных публикаций было изучено 704 статьи в отечественных и международных базах данных PubMed, Cochrane, eLibrary по ключевым словам и их комбинациям на русском и английском языках: «опухоли (новообразования)

яичников», «эндометриоз яичников», «эндометриома», «резекция яичника», «органосохраняющие операции», «хирургическое лечение эндометриоза яичников», «хирургическое лечение заболеваний яичников», «овариальный резерв», «антимюллеров гормон», «количество антральных фолликулов», «менструальные нарушения», «нарушения эндокринной (гормональной) функции», «сексуальные дисфункции», «нарушение фертильности», «репродуктивное здоровье». Критерии включения статей в системный аналитический обзор: 1) публикации за последние 30 лет; 2) возраст обследуемых пациенток от 18 лет и старше; 3) наличие хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников. Критерии исключения были следующими: 1) возраст обследуемых пациенток младше 18 лет; 2) публикации, описывающие лечение пограничных и злокачественных новообразований яичников. В процессе анализа исключались работы, повторяющиеся в различных поисковых системах. В конечном итоге в качественный анализ было включено 46 статей, соответствующих критериям включения и исключения. Общая численность пациенток, включенных в итоговый обзор, составила 6778. На рис. 1 представлен алгоритм отбора публикаций для систематического анализа в виде диаграммы PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) [6].

В итоговый обзор были включены 8 рандомизированных и 38 нерандомизированных исследований, из них 35 проспективных когортных и 3 ретроспективных исследования с дизайном «случай – контроль» (рис. 2).

Для оценки методологического качества нерандомизированных исследований, заключавшейся в анализе рисков систематических ошибок, использовалась шкала Ньюкасл–Оттава (Newcastle–Ottawa scale) [7, 8]. Данная шкала включает вопросы, объединенные

в 3 категории: для когортных исследований – критерии формирования когорт, сопоставимость когорт и оценка исходов; для исследований с дизайном «случай – контроль» – критерии формирования групп, сопоставимость групп, оценка экспозиции. В свою очередь, указанные категории включают 8 пунктов, которые оцениваются от 0 до 1 балла, за исключением пункта «сопоставимость групп», где максимальная оценка может быть 2 балла. Интерпретация результатов проведенного анализа рисков систематических ошибок выполнялась на основании суммирования полученных баллов. Если суммарный результат составлял 5 и менее баллов, делалось заключение о высоком риске систематических ошибок, при получении результата 6–7 баллов – о среднем и при 8–9 баллах – о низком риске систематических ошибок [8, 9]. Как видно из рис. 3, среди нерандомизированных исследований, включенных в качественный систематический анализ, преобладали работы, имеющие низкий или средний риск систематических ошибок.

При проведении систематического анализа научной литературы обращает на себя внимание тот факт, что наибольшее количество публикаций посвящено оценке влияния хирургического лечения патологии яичников на фертильность и гормональную функцию пациенток (категории b660 и b555 по МКФ). Одной из ключевых характеристик фертильности является показатель овариального резерва (ОР), под которым понимают репродуктивный потенциал женщины на определенный момент времени, характеризующийся пулом примордиальных фолликулов, способных развиваться до овуляторных [10–12]. ОР формируется во внутриутробном периоде и зависит от возраста женщины, а также воздействия ряда эндо- и экзогенных факторов. Для оценки ОР используются 2 показателя: уровень антимюллера гормона (АМГ) и количество



Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций для систематического анализа исследований, оценивающих влияние хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников на репродуктивное здоровье женщин

Fig. 1. Algorithm for selecting publications for a systematic analysis of studies assessing the effect of surgical treatment of benign ovarian tumors on women's reproductive health



Рис. 2. Структура дизайна исследований, включенных в итоговый обзор, отражающих влияние хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников на репродуктивное здоровье женщин

Fig. 2. Structure of the design of studies included in the final review, reflecting the effect of surgical treatment of benign ovarian tumors on women's reproductive health

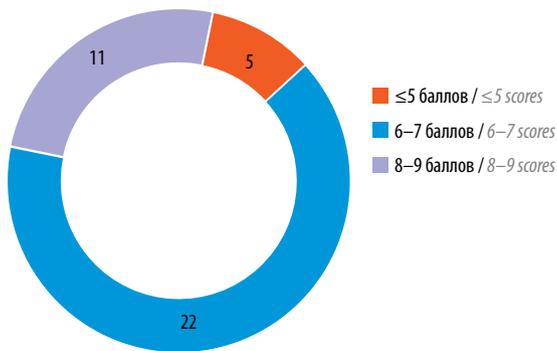


Рис. 3. Распределение нерандомизированных исследований по вероятности рисков систематических ошибок согласно шкале Ньюкасл–Оттава

Fig. 3. Distribution of non-randomized studies by probability of risk of systematic errors according to the Newcastle–Ottawa scale

антральных фолликулов, определенное при трансвагинальном ультразвуковом исследовании [13–16]. Следует отметить, что во всех проанализированных ниже исследованиях основной характеристикой ОР являлся именно уровень АМГ.

Выполненный систематический анализ исследований, отражающих влияние хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников на фертильность, сформировал несколько кластеров:

- оценка динамики уровня АМГ до и после хирургического лечения опухоли яичника;
- оценка изменений уровня АМГ в зависимости от поражения одного или обоих яичников;
- изучение уровня АМГ у женщин после хирургического лечения эндометриом в сравнении с аналогичным показателем у пациенток, перенесших хирургическое лечение доброкачественных неэндометриоидных опухолей яичников;
- исследование влияния размера опухоли на послеоперационный уровень АМГ;

- определение влияния выбора метода хирургического лечения на показатели ОР;
- изучение корреляции между объемом удаленной ткани яичников и показателями фертильности.

В большинстве исследований контрольные точки соответствовали 1, 3 и 6-му месяцам послеоперационного периода, в ряде случаев оценка проводилась на протяжении 12 мес.

Динамическая оценка уровня антимюллера гормона до и после хирургического лечения опухоли яичника

При изучении данного кластера были проанализированы результаты 24 исследований, 3 из которых являлись рандомизированными, 20 – проспективными когортными и 1 было ретроспективным с дизайном «случай – контроль». При анализе рисков систематических ошибок всем представленным исследованиям были присвоены оценки от 6 баллов и выше по шкале Ньюкасл–Оттава, что свидетельствует о среднем или низком риске систематических ошибок. В указанных исследованиях участвовало 788 пациенток.

В 13 публикациях при изучении влияния лапароскопической цистэктомии эндометриомы яичника на послеоперационный уровень АМГ было отмечено статистически значимое снижение концентрации данного гормона в сравнении с дооперационными показателями при длительности наблюдения от 1 до 12 мес [17–29]. В 11 исследованиях изучалось влияние хирургического лечения неэндометриоидных опухолей яичников на ОР. Во всех работах продемонстрировано уменьшение послеоперационных значений уровня АМГ по сравнению с исходными [30–40]. Однако, несмотря на доказанные факты снижения ОР вследствие выполненного хирургического лечения опухолей яичников, остается дискуссионным вопрос, касающийся динамики изменения уровня АМГ через 1, 3, 6, 12 мес после перенесенной операции. Так, ряд авторов при сравнении уровня АМГ, определяемого через 1 мес после проведенной операции, с уровнем данного гормона, оцененным через 6 мес, не обнаружили статистически значимых различий [18, 22, 24, 26]. В то же время М. Sönmezer и соавт. (2013) в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировали, что показатели уровня АМГ были статистически значимо ниже в 1-й и 3-й месяцы после выполненного хирургического лечения опухолей яичников по сравнению с базальными уровнями. Однако авторами отмечен тот факт, что значения концентрации АМГ в сыворотке крови были выше на 3-м послеоперационном месяце по сравнению с 1-м месяцем после хирургического вмешательства [19]. А. Sugita и соавт. (2013) при наблюдении за прооперированными пациентками на протяжении 3–12 мес также констатировали частичное восстановление уровня АМГ в указанный срок

относительно 1-го послеоперационного месяца. В исследовании было высказано предположение о том, что среднесрочное негативное влияние цистэктомии на ОР может быть связано с нарушением кровообращения и/или воспалительным процессом, ассоциированным с операционной агрессией [20]. Н. Li и соавт. (2021) провели проспективное когортное исследование, в котором в основную группу было включено 67 пациенток в возрасте 20–30 лет с односторонней неэндометриоидной опухолью яичника, подвергшихся лапароскопической цистэктомии. Группу сравнения составили 69 здоровых женщин, идентичных по возрасту, не имевших новообразований яичников и хирургических вмешательств в анамнезе [40]. Авторами было продемонстрировано, что у пациенток основной группы на 3-м и 6-м месяцах послеоперационного периода уровень АМГ был сходен с таковым в группе сравнения ($p = 0,232$ и $0,784$ соответственно).

Сравнительная оценка влияния на овариальный резерв хирургического лечения у женщин с эндометриомами и доброкачественными неэндометриоидными опухолями яичников

С целью реализации поставленной задачи, сформулированной в данном кластере, проанализировано 9 исследований (1 рандомизированное клиническое и 8 проспективных когортных), в которых приняли участие 344 пациентки с эндометриоидными и 228 — с неэндометриоидными доброкачественными опухолями яичников. В 8 публикациях было отмечено более выраженное снижение уровня АМГ у пациенток с эндометриомами [23, 26, 31, 34, 36, 39, 41, 42]. В то же время А. Sagnassi и соавт. (2016) получили иной результат: у 71 пациентки впервые проводилось лапароскопическое хирургическое лечение односторонних доброкачественных новообразований яичника, при этом у 39,4 % женщин были эндометриоидные, у 60,6 % — неэндометриоидные доброкачественные опухоли яичников. В результате исследования отмечено, что операции на яичниках приводят к снижению ОР, уменьшению количества антральных фолликулов и увеличению индекса резистентности в яичниковой артерии прооперированного яичника независимо от гистологического типа и диаметра удаленной кисты [43].

Оценка изменения овариального резерва в зависимости от поражения одного или обоих яичников

При оценке влияния лапароскопической цистэктомии на ОР в зависимости от поражения одного или обоих яичников проанализировано 8 исследований, из которых 7 были проспективными и 1 — с дизайном «случай—контроль». Общая численность пациенток с опухолями яичников составила 859 [21, 22, 25, 44–49].

В данных работах в течение 1-го послеоперационного месяца были отмечены более низкие уровни АМГ у женщин с операциями по поводу двусторонних опухолей яичников в сравнении с пациентками, у которых были односторонние вмешательства. Так, в проспективном когортном исследовании L.R. Goodman и соавт. (2016) проведено обследование 116 женщин в возрасте 18–43 лет, перенесших хирургическое лечение эндометриоидных опухолей яичников [50]. Уровень АМГ сравнивали до операции, а также через 1 и 6 мес после хирургического лечения. Выраженность снижения концентрации АМГ не только положительно коррелировала с размером удаленной эндометриомы, но и была более значимой у женщин с двусторонними эндометриомами по сравнению с пациентками, имеющими односторонние опухоли яичников (53 % против 17,5 %, $p = 0,002$). Наряду с приведенными выше данными, в метаанализе J.S. Younis и соавт. (2019) отмечены статистически значимые различия уровня АМГ в зависимости от того, один или оба яичника были поражены опухолями [11].

Влияние выбора метода хирургического лечения и способа интраоперационного гемостаза на овариальный резерв

Заслуживает отдельного внимания вопрос влияния на ОР различных методов хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников и методов интраоперационного гемостаза. При сравнении уровней АМГ в группах, где у одних пациенток во время операции при эндометриоме яичника использовалась коагуляция биполярной энергией, а у других выполнялась односторонняя цистэктомия без использования коагуляции, не было отмечено статистически значимых отличий. Данный вывод основан на анализе 3 исследований (1 рандомизированное клиническое и 2 проспективных когортных), в которых участвовало 114 пациенток [12, 47, 51]. В то же время в 2 других проспективных когортных исследованиях при сравнительном анализе послеоперационных показателей уровня АМГ у женщин, получивших хирургическое лечение с использованием коагуляции биполярной энергией, и у пациенток, подвергшихся двусторонней цистэктомии без коагуляции, у женщин 2-й группы были отмечены более низкие послеоперационные уровни данного гормона [25, 47].

При оценке влияния способа интраоперационного гемостаза на послеоперационный уровень АМГ проанализировано 7 проспективных когортных исследований, включивших в сумме 831 пациентку. Из них у 422 женщин гемостаз достигался путем наложения шва, у 409 — с использованием биполярной энергии. Проведенный анализ продемонстрировал более высокие послеоперационные уровни АМГ у пациенток с шовным гемостазом [52–58].

Наряду с этим G. Mansouri и соавт. (2022) в проспективном когортном исследовании выявили статистически значимую зависимость между количеством коагуляций и уровнем снижения концентрации АМГ [59].

Встречаются единичные работы, оценивающие в послеоперационном периоде зависимость показателей ОР от размеров удаленной опухоли яичника. В проведенном Y. Wang и соавт. (2019) проспективном когортном исследовании ($n = 171$) выполнялась сравнительная оценка уровня АМГ после хирургического лечения в течение 12 мес. Было отмечено более выраженное послеоперационное снижение концентрации АМГ у пациенток с размерами кисты, превышающими 7 см [58]. В то же время G. Mansouri и соавт. (2022) в проспективном когортном исследовании, в котором принимали участие 113 женщин фертильного возраста с опухолями яичников, не выявили статистически значимой связи между размером опухоли и степенью снижения уровня АМГ в послеоперационном периоде [59]. Подобный результат был получен A. Cagnacci и соавт. (2016) [43].

В отношении оценки влияния различных объемов овариоэктомии на фертильность стоит выделить рандомизированное экспериментальное исследование Y. Yang и соавт. (2023), в которое были включены 36 крыс Спрэг–Дули [60]. По объему овариоэктомии животные были разделены на 6 групп: крысы 1-й (контрольной) группы перенесли фиктивные хирургические вмешательства ($n = 6$); крысам 2-й группы было выполнено иссечение половины левого яичника ($n = 6$), крысам 3-й группы – удаление левого яичника ($n = 6$); в 4-ю группу были включены животные с иссечением левого яичника и половины правого ($n = 6$), в 5-ю группу – крысы с иссечением левого яичника и 3/4 правого яичника ($n = 6$), в 6-ю группу – крысы с двусторонней овариоэктомией ($n = 6$). Продemonстрировано, что самки исследуемых крыс теряют способность к спариванию только после двусторонней овариоэктомии, все еще сохраняя данную способность даже в том случае, если у них остается только 12,5 % ткани яичников. В случае резекции 75 % общего объема ткани яичников крысы могли поддерживать фертильность в течение 1 мес после операции, однако фертильность значимо снижалась через 4 мес после операции. Важно отметить, что при удалении не более 50 % общей ткани яичников половое поведение и количество живого помета у крыс не изменялись как через 1, так и через 4 мес после оперативного вмешательства.

Кроме того, необходимо указать, что в ряде публикаций полученные результаты свидетельствуют о том, что скорость снижения уровня АМГ статистически значимо не коррелирует с возрастом и индексом массы тела пациенток [18, 59].

Помимо приведенных выше исследований, демонстрирующих влияние хирургического лечения опухолей яичников на уровень АМГ, L.M. Shandley и соавт.

(2023) провели сравнительную оценку частоты наступления беременности между группой пациенток, перенесших операции на яичниках, и женщинами контрольной группы, имеющими интактные яичники. Было отмечено, что бесплодие чаще диагностировалось у женщин с оперированными яичниками в сравнении с контрольной группой [61].

При изучении научной литературы найдены единичные публикации, описывающие влияние хирургического лечения патологии яичников на менструальную функцию (категория b650 по МКФ). Так, R. Sayegh и C.R. Garcia (1992) в ретроспективном исследовании «случай–контроль», в которое было включено 67 пациенток, перенесших операции на яичниках, и 20 женщин с интактными яичниками, сделал вывод о том, что хирургическое вмешательство на яичниках не оказывает значимого влияния на овуляторную и менструальную функцию [62]. Однако необходимо указать, что, согласно шкале Ньюкасл–Оттава, данное исследование оценено в 5 баллов из 9, что свидетельствует о высоком риске систематических ошибок.

M.E. Soccia и соавт. (2011) проанализировали отдаленные последствия хирургического лечения эндометриом яичников [63]. В проспективное когортное исследование было включено 302 пациентки, средний возраст которых на момент операции составил $32,6 \pm 5,6$ года. Оценка качества исследования по шкале Ньюкасл–Оттава составила 6 баллов из 9, что свидетельствует о среднем риске систематических ошибок данной работы. При лапароскопии у 63 (20,9 %) женщин контрольной группы был диагностирован генитальный эндометриоз без поражения яичников, у 239 (79 %) пациенток основной группы выполнена операция на яичниках по поводу эндометриом, при этом у 155 (51,2 %) из них эндометриомы были локализованы на одном яичнике, а у 84 (27,8 %) – на обоих яичниках. Медиана продолжительности наблюдения за пациентками составила 8,5 (2–17) года. В течение указанного временного отрезка менопауза была зафиксирована у 43 пациенток. Средний возраст наступления менопаузы у пациенток, ранее перенесших двустороннюю цистэктомию, был статистически значимо ниже, чем у женщин с монолатеральными эндометриомами в анамнезе: $42,1 \pm 5,1$ и $47,1 \pm 3,5$ года соответственно ($p = 0,003$). Корреляция между общим диаметром предоперационных эндометриом яичников и возрастом наступления менопаузы была статистически значимой в случае хирургического вмешательства у пациенток с двусторонними новообразованиями ($r^2 = 0,754$, $p = 0,002$), и, напротив, не было обнаружено связи между возрастом наступления менопаузы и диаметром опухоли в случае односторонней локализации ($r^2 = 0,007$, $p = 0,738$). Можно сделать предположение о том, что если хирургическому воздействию подвергается один яичник, контралатеральный интактный орган может частично компенсировать гормональную функцию.

Проведенный анализ литературы выявил отсутствие публикаций, касающихся изучения влияния хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников на сексуальную функцию пациенток (b640).

Выводы

Таким образом, проведенный систематический анализ научных исследований позволяет сделать вывод о том, что хирургические вмешательства, выполненные при доброкачественных новообразованиях яичников, повреждают овариальную ткань и приводят к уменьшению ОР пациенток, проявляющемуся снижением уровня АМГ и количества антральных фолликулов, что ассоциируется с нарушением фертильности. Однако остается дискуссионным вопрос относительно динамики изменения уровня АМГ в послеоперационном периоде, поскольку, несмотря на его снижение в 1-й месяц после хирургического лечения, ряд авторов продемонстрировали некоторое восстановление уровня данного гормона спустя 3–12 мес после перенесенной операции. В отношении зависимости интенсивности снижения показателей ОР от размеров и гистологического типа опухоли получены противоречивые результаты. Кроме того, значительная часть проведенных исследований продемонстрировала более выраженное послеоперационное снижение уровня АМГ у пациенток

с эндометриомами по сравнению с женщинами, прооперированными по поводу неэндометриоидных опухолей яичников. Также отмечен более низкий уровень АМГ у женщин с операциями по поводу двусторонних опухолей яичников в сравнении с пациентками, у которых были моностеральные вмешательства. Выполненный систематический анализ опубликованных работ показал более высокие послеоперационные уровни АМГ у пациенток с интраоперационным шовным гемостазированием в сравнении с пациентками, у которых гемостаз достигался с использованием bipolarной энергии, кроме того, существует зависимость между количеством коагуляций и выраженностью снижения концентрации АМГ. В единичных работах отмечено, что у пациенток, подвергшихся хирургическому лечению опухолей яичников, отмечено более раннее наступление менопаузы. В связи с указанными возможными функциональными нарушениями женщины, планирующие сохранить фертильную функцию, должны быть информированы о данных рисках. Необходимы дальнейшие клинические исследования высокого доказательного уровня, направленные на формирование эффективных стратегий по сохранению функционирования репродуктивной системы после проведенного хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gelbaya T.A., Nardo L.G. Evidence-based management of endometrioma. *Reprod Biomed Online* 2011;23(1):15–24.
2. Рязанов В.В., Садькова Г.К., Железняк И.С. и др. Визуализационная диагностика разрыва эндометриоидной кисты с гемоперитонеумом. *Известия Российской Военно-медицинской академии* 2023;42(2):207–14. DOI: 10.17816/rmmar340778
Ryazanov V.V., Sadykova G.K., Zheleznyak I.S. et al. Diagnostic imaging of ovarian endometrioma rupture with hemoperitoneum. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports* 2023;42(2):207–14. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmar340778
3. Lee J., Kang J., Lee H.J. Effect of surgical findings on prediction of postoperative ovarian reserve in patients with ovarian endometrioma. *Int J Womens Health* 2022;14:1127–36. DOI: 10.2147/ijwh.s373135
4. Giampaolino P., Morra I., Tommaselli G.A. et al. Post-operative ovarian adhesion formation after ovarian drilling: A randomized study comparing conventional laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(4):791–6. DOI: 10.1007/s00404-016-4146-2
5. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization. 1 January 2018. Available at: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>.
6. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
7. Deeks J.J., Dinnes J., D'Amico R. et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7(27):III–X, 1–173. DOI: 10.3310/hta7270
8. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл–Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2016;3(25):14–9.
Rebrova O.Yu., Fediaeva V.K. The Questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies: the Russian-language version of the Newcastle–Ottawa Scale. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Evaluation and Selection* 2016;3(25):14–9. (In Russ.).
9. Lopez L.M., Chen M., Mullins S. et al. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: Evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD009849.
10. Somigliana E., Berlanda N., Benaglia L. et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: A systematic review on serum anti-Müllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98:1531–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.009
11. Younis J.S., Shapso N., Fleming R. et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:375–91. DOI: 10.1093/humupd/dmy049
12. Moreno-Sepulveda J., Romeral C., Niño G., Pérez-Benavente A. The effect of laparoscopic endometrioma surgery on anti-Müllerian hormone: A systematic review of the literature and meta-analysis.

- JBRA Assist Reprod 2022;26(1):88–104.
DOI: 10.5935/1518-0557.20210060
13. Денисенко М.В., Курцер М.А., Курило Л.Ф. Овариальный резерв и методы его оценки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2016;15(3):41–7.
DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-41-47
Denisenko M.V., Kurtser M.A., Kurilo L.F. Ovarian reserve and methods of its assessment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2016;15(3):41–7. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-41-47
 14. Денисенко М.В., Курцер М.А., Курило Л.Ф. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(2):20–8.
DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28
Denisenko M.V., Kurtser M.A., Kurilo L.F. Trends in the formation of the ovarian follicular reserve. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(2):20–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28
 15. Saxena P., Nigam A. Testing ovarian reserve: An important measure of fertility. *INJMS* 2012;2(3):165–9.
DOI: 10.7713/IJMS.2012.0046
 16. Mutlu M.F., Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2012;13(3):196–203.
DOI: 10.5152/jtgga.2012.28
 17. Lee D.Y., Young Kim N., Jae Kim M. et al. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:733–6.
DOI: 10.3109/09513590.2010.538098
 18. Uncu G., Kasapoglu I., Ozerkan K. et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod* 2013;28:2140–5.
DOI: 10.1093/humrep/det123
 19. Sönmez M., Taşkın S., Gemici A. et al. Can ovarian damage be reduced using hemostatic matrix during laparoscopic endometrioma surgery? A prospective, randomized study. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:1251–7. DOI: 10.1007/s00404-012-2704-9
 20. Sugita A., Iwase A., Goto M. et al. One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: Are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril* 2013;100:516–22.e3.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.032
 21. Alborzi S., Keramati P., Younesi M. et al. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril* 2014;101:427–34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.019
 22. Tanprasertkul C., Ekarattanawong S., Sreshthaputra O., Vutyavanich T. Impact of hemostasis methods, electrocoagulation versus suture, in laparoscopic endometriotic cystectomy on the ovarian reserve: A randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2014;97:95–101.
 23. Chen Y., Pei H., Chang Y. et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Müllerian hormone: A prospective cohort study. *J Ovarian Res* 2014;7:108.
DOI: 10.1186/s13048-014-0108-0
 24. Vignali M., Mabrouk M., Ciocca E. et al. Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1773–8. DOI: 10.1111/jog.12830
 25. Saito N., Yamashita Y., Okuda K. et al. Comparison of the impact of laparoscopic endometriotic cystectomy and vaporization on postoperative serum anti-Müllerian hormone levels. *Asian J Endosc Surg* 2018;11:23–9. DOI: 10.1111/ases.12412
 26. Muzii L., Di Tucci C., Di Felicianantonio M. et al. Ovarian reserve reduction with surgery is not correlated with the amount of ovarian tissue inadvertently excised at laparoscopic surgery for endometriomas. *Reprod Sci* 2019;26:1493–8.
DOI: 10.1177/1933719119828055
 27. Tsolakidis D., Pados G., Vavilis D. et al. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: A prospective randomized study. *Fertil Steril* 2010;94:71–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.138
 28. Biacchiardi C.P., Piane L.D., Camanni M. et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online* 2011;23:740–6. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.07.014
 29. Celik H.G., Dogan E., Okyay E. et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: Serial changes in the serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2012;97:1472–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.027
 30. Chang H.J., Han S.H., Lee J.R. et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2010;94:343–9.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.022
 31. Iwase A., Hirokawa W., Goto M. et al. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010;94:2846–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.010
 32. Mohamed M.L., Nouh A.A., El-Behey M.M., Mansour S.A.E.-A. Effect on ovarian reserve of laparoscopic bipolar electrocoagulation versus laparotomic hemostatic sutures during unilateral ovarian cystectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;114:69–72.
DOI: 10.1016/j.ijgo.2011.01.010
 33. Kim S.H., Kwon S.K., Kim D.Y. et al. The impact of laparoscopic ovarian cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels in women with endometrioma and other benign ovarian cysts: A prospective cohort study. *Fertil Steril* 2013;100:S363.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.769
 34. Chun S., Cho H.J., Ji Y.I. Comparison of early postoperative decline of serum anti-Müllerian hormone levels after unilateral laparoscopic ovarian cystectomy between patients categorized according to histologic diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55:641–5. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.06.016
 35. Huang B.-S., Wang P.-H., Tsai H.-W. et al. Single-port compared with conventional laparoscopic cystectomy for ovarian dermoid cysts. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:523–9.
DOI: 10.1016/j.tjog.2014.05.003
 36. Kwon S.K., Kim S.H., Yun S.C. et al. Decline of serum anti-Müllerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: A prospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:435–41. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.043
 37. Yoon B.S., Kim Y.S., Seong S.J. et al. Impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy with reduced port number: A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176:34–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.025
 38. Amooee S., Gharib M., Ravanfar P. Comparison of anti-Müllerian hormone level in nonendometriotic benign ovarian cyst before and after laparoscopic cystectomy. *Iran J Reprod Med* 2015;13:149.
 39. Ergun B., Ozsurmeli M., Dundar O. et al. Changes in markers of ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;6:997–1003.
DOI: 10.1016/j.jmig.2015.05.001
 40. Li H., Yan B., Wang Y. et al. The optimal time of ovarian reserve recovery after laparoscopic unilateral ovarian non-endometriotic cystectomy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:671225.
DOI: 10.3389/fendo.2021.671225
 41. Salihoğlu K.N., Dilbaz B., Cırık D.A. et al. Short-term impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve tests in bilateral and unilateral endometriotic and nonendometriotic cysts. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:719–25. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.02.018
 42. Kim Y.J., Cha S.W., Kim H.O. Serum anti-Müllerian hormone levels decrease after endometriosis surgery. *J Obstet Gynaecol* 2017;37:342–6. DOI: 10.1080/01443615.2016.1239071
 43. Cagnacci A., Bellafrente M., Xholli A. et al. Impact of laparoscopic cystectomy of endometriotic and non-endometriotic cysts on ovarian volume, antral follicle count (AFC) and ovarian doppler

- velocimetry. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(4):298–301. DOI: 10.3109/09513590.2016.1142523
44. Ercan C.M., Duru N.K., Karasahin K.E. et al. Ultrasonographic evaluation and anti-Müllerian hormone levels after laparoscopic stripping of unilateral endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:280–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.043
 45. Hirokawa W., Iwase A., Goto M. et al. The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26:904–10. DOI: 10.1093/humrep/der006
 46. Hwu Y.M., Wu F.S., Li S.H. et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:80. DOI: 10.1186/1477-7827-9-80
 47. Saito N., Okuda K., Yuguchi H. et al. Compared with cystectomy, is ovarian vaporization of endometriotic cysts truly more effective in maintaining ovarian reserve? *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:804–10. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.03.008
 48. Shao M.J., Hu M., He Y.Q., Xu X.J. AMH trend after laparoscopic cystectomy and ovarian suturing in patients with endometriomas. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1049–52. DOI: 10.1007/s00404-015-3926-4
 49. Kovačević V.M., Anđelić L.M., Mitrović Jovanović A. Changes in serum anti-Müllerian hormone levels in patients 6 and 12 months after endometrioma stripping surgery. *Fertil Steril* 2018;110:1173–80. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.019
 50. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L. et al. of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):589.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.05.029
 51. Giampaolino P., Bifulco G., Di Spiezio Sardo A. et al. Endometrioma size is a relevant factor in selection of the most appropriate surgical technique: A prospective randomized preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;195:88–93. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.046
 52. Ferrero S., Venturini P.L., Gillott D.J. et al. Hemostasis by bipolar coagulation *versus* suture after surgical stripping of bilateral ovarian endometriomas: A randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:722–30. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.08.001
 53. Li C.Z., Wei D.Y., Wang F. et al. Impact on ovarian reserve function by different homostasis methods during laparoscopic cystectomy in treatment of ovarian endometrioma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013;48:11–5.
 54. Takashima A., Takeshita N., Otaka K., Kinoshita T. Effects of bipolar electrocoagulation *versus* suture after laparoscopic excision of ovarian endometrioma on the ovarian reserve and outcome of *in vitro* fertilization. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:1246–52. DOI: 10.1111/jog.12056
 55. Song T., Kim W.Y., Lee K.W., Kim K.H. Effect on ovarian reserve of hemostasis by bipolar coagulation *versus* suture during laparoendoscopic single-site cystectomy for ovarian endometriomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:415–20. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.11.002
 56. Zhang C.H., Wu L., Li P.Q. Clinical study of the impact on ovarian reserve by different hemostasis methods in laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55:507–11. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.08.026
 57. Гасымова Д.М., Рухляда Н.Н. Овариальный резерв после urgentных гинекологических операций у женщин с осложнениями доброкачественных и опухолеподобных образований яичников. *Проблемы репродукции* 2017;(2):27–32. DOI: 10.17116/repro201723227-32
 - Gasymova D.M., Rukhlyada N.N. Ovarian reserve after urgent gynecological operations in women with complications of benign ovarian tumors. *Problemy reproduksii = Reproduction Problems* 2017;23(2):27–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro201723227-32
 58. Wang Y., Ruan X., Lu D. et al. Effect of laparoscopic endometrioma cystectomy on anti-Müllerian hormone (AMH) levels. *Gynecol Endocrinol* 2019;35:494–97. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549220
 59. Mansouri G., Safinataj M., Shahesmaeili A. et al. Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with ovarian cyst. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:964229. DOI: 10.3389/fendo.2022.964229
 60. Yang Y., Ruan X., Cheng J. et al. Effects of different volumes of ovariectomy on fertility and offspring development of rats. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1279610. DOI: 10.3389/fendo.2023.1279610
 61. Shandley L.M., Spencer J.B., Kipling L.M. et al. The risk of infertility after surgery for benign ovarian cysts. *J Womens Health (Larchmt)* 2023;32(5):574–82. DOI: 10.1089/jwh.2022.0385
 62. Sayegh R., Garcia C.R. Ovarian function after conservative ovarian surgery: A long-term follow-up study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39(4):303–9. DOI: 10.1016/0020-7292(92)90262-h
 63. Coccia M.E., Rizzello F., Mariani G. et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod* 2011;26(11):3000–7. DOI: 10.1093/humrep/der286

Вклад авторов

И.С. Захаров, А.А. Назаренко, Н.А. Тригубчук: формулировка темы и концепции статьи, поиск и анализ источников литературы, работа с литературой, написание статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого;

Д.В. Ковлен: формулировка темы и концепции статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого;

А.А. Безменко, Е.Ф. Кондрина, Г.Г. Шагинян: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержимого.

Authors' contributions

I.S. Zakharov, A.A. Nazarenko, N.A. Trigubchuk: formulation of the topic and concept of the article, search and analysis of literature sources, work with literature, writing the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

D.V. Kovlen: formulation of the topic and concept of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

A.A. Bezmenko, E.F. Kondrina, G.G. Shaginyan: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Захаров / I.S. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Д.В. Ковлен / D.V. Kovlen: <https://orcid.org/0000-0001-6773-9713>

А.А. Безменко / A.A. Bezmenko: <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>

Е.Ф. Кондрина / E.F. Kondrina: <https://orcid.org/0000-0001-5182-1464>

А.А. Назаренко / A.A. Nazarenko: <https://orcid.org/0009-0002-9947-6502>

Н.А. Тригубчук / N.A. Trigubchuk: <https://orcid.org/0009-0007-9180-0917>

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: 11.07.2024. Принята к публикации: 02.08.2024. Опубликовано онлайн: 08.11.2024.

Article submitted: 11.07.2024. Accepted for publication: 02.08.2024. Published online: 08.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-95-98>

Рак яичников *in situ*: клинический случай

А.Н. Туромша¹, А.Э. Протасова^{1–3}, Г.А. Раскин^{2, 4}, Е.Д. Кравцова⁴, А.Л. Андреев¹, Л.В. Страх¹, М.Ю. Шеремет¹

¹ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3А

Контакты: Алеся Николаевна Туромша turomsha-an@avaclinic.ru

В большинстве случаев рак яичников диагностируется на поздних стадиях, что приводит к неблагоприятному прогнозу. В настоящее время не существует эффективного скрининга рака яичников, поэтому его обнаружение на ранних стадиях является достаточно уникальным случаем.

Ключевые слова: рак яичников, муцинозная аденокарцинома яичников, гистологическое исследование, рак яичников *in situ*

Для цитирования: Туромша А.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А. и др. Рак яичников *in situ*: клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):95–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-95-98>

Ovarian cancer *in situ*: a case report

A.N. Turomsha¹, A.E. Protasova^{1–3}, G.A. Raskin^{2, 4}, E.D. Kravtsova⁴, A.L. Andreev¹, L.V. Strakh¹, M. Yu. Sheremet¹

¹AVA-PETER LLC; Build. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;

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

³V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴Medical Diagnostic Center, Medical Institute named after Berezin Sergey; Build. 3A, 2 Yesenina St., Saint Petersburg 194354, Russia

Contacts: Alesya Nikolaevna Turomsha turomsha-an@avaclinic.ru

In most cases, ovarian cancer is diagnosed at advanced stages, leading to a poor prognosis. Currently, there is no effective screening for ovarian cancer, so detecting it in the early stages is a fairly successful case.

Keywords: ovarian cancer, mucinous ovarian adenocarcinoma, histological examination, ovarian cancer *in situ*

For citation: Turomsha A.N., Protasova A.E., Raskin G.A. et al. Ovarian cancer *in situ*: a case report. Opukhohli zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(3):95–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-95-98>

Истинные опухоли яичника — новообразования с пролиферацией клеточных элементов, которые подразделяются на доброкачественные, пограничные, *in situ* и злокачественные. Несмотря на высокую распространенность новообразований придатков матки, менее 20 % таких опухолей имеют признаки злокачественности. В структуре общей онкологической заболеваемости в России рак яичников (РЯ) составляет

чуть более 1 %, а в структуре онкологической заболеваемости женского населения — 4,7 % [1], 5-летняя выживаемость больных РЯ — 46,5 %. У 1 из 70 женщин в течение жизни будет диагностирован РЯ. 45 % случаев РЯ и 65 % смертей от данного заболевания приходятся на женщин старше 65 лет. 75 % случаев впервые выявленного РЯ диагностируются на III–IV стадиях опухолевого процесса [2].

Для РЯ в настоящее время нет методов эффективного скрининга. Выполнение ультразвукового исследования органов малого таза, определение уровней опухолевых маркеров СА-125 и HE4 с подсчетом индекса ROMA не приводят к снижению смертности больных [3].

Чаще РЯ носит спорадический характер и имеет доказанные факторы риска, такие как возраст старше 55 лет, ожирение, этнические факторы, отсутствие родов, отсутствие приема комбинированной оральной контрацепции, первые роды в возрасте старше 30 лет, менархе до 12 лет, поздняя менопауза, менопаузальная гормональная терапия чистыми эстрогенами и др. Однако 15–20 % случаев РЯ ассоциированы с генетическими мутациями. Так, у 40 % пациенток с мутацией гена *BRCA1* и почти у 20 % пациенток с мутацией *BRCA2* РЯ развивается к 70 годам [4]. Синдром Линча ассоциируется с колоректальным и эндометриальным раком, но также несет 10 % риск развития РЯ в течение жизни. К другим менее распространенным генам, связанным с наследственным РЯ, относятся *TP53*, *BRIP1*, *CHEK2* и *RAD51C*, но они в настоящее время не имеют клинической значимости [5].

Рак яичника имеет следующие характеристики: у пациенток на ранних стадиях симптомы либо отсутствуют, либо носят неясный и непостоянный характер; для опухоли характерны агрессивное течение, короткий период удвоения, универсальный характер метастазирования и многообразие гистологических форм [6].

В новой классификации опухолей яичника отдельной группой стоит карцинома *in situ*, или интраэпителиальная неоплазия III степени [7].

Эпителиальный РЯ — наиболее распространенный гистологический тип. К злокачественным эпителиальным опухолям яичников, согласно 5-му изданию классификации Всемирной организации здравоохранения (2020), относятся: серозная карцинома (низкой и высокой степени злокачественности), эндометриоидная карцинома, серомуцинозная карцинома, муцинозная карцинома, светлоклеточная карцинома, злокачественная опухоль Бреннера, недифференцированная карцинома, смешанная эпителиальная карцинома [8].

Муцинозные аденокарциномы — редкий подтип РЯ, составляющий от 6 до 25 % (в среднем 12 %) всех карцином яичников. Примерно 80 % всех первичных муцинозных опухолей яичника диагностируются на I стадии и имеют достаточно благоприятный прогноз. Вероятнее всего, это связано с яркой клинической картиной даже на ранних этапах заболевания [9].

В настоящее время определение стадии РЯ проводится на основании классификаций FIGO (2014) и TNM.

Напомним, что карцинома *in situ* (от лат. *carcinoma in situ* — рак на месте) — это преинвазивный рак — злокачественная опухоль на начальных стадиях развития,

особенностью которой является наличие всех цитологических признаков злокачественной опухоли, но без прорастания в подлежащую ткань.

Большинство опухолей на стадии *in situ* описаны и изучены для шейки матки, молочной железы и желудочно-кишечного тракта.

Клинические признаки РЯ на стадии *in situ* часто отсутствуют.

В доступной литературе встречаются единичные случаи описания РЯ *in situ*. Так, описан случай карциномы яичника *in situ* предполагаемого происхождения из фаллопиевых труб у пациентки 34 лет с синдромом Линча с патогенной мутацией *MLH1* (экзон 3: IVS3+1 g>a) с установленным диагнозом рака сигмовидной кишки после тотальной колэктомии. Через 10 лет при биопсии эндометрия была выявлена атипичная гиперплазия. При трансвагинальном ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии новообразования придатков не были обнаружены, а уровень СА-125 составлял 15 Ед/мл (в норме <35 Ед/мл). Гистологическое исследование выявило признаки серозной карциномы высокой степени злокачественности *in situ* [10].

Рак яичников *in situ* не имеет общепринятых стандартов лечения, поэтому единичные наблюдения пациенток с данной распространенностью заболевания очень важны для клиницистов, определяющих тактику лечения.

Представляем редкое наблюдение муцинозного РЯ *in situ*, клиническая картина которого позволяла предположить более обширное распространение онкологического заболевания.

Клинический случай

Пациентка Б., 59 лет. Анамнез заболевания: в январе 2022 г. стала отмечать резкое увеличение в объемах живота.

Гинекологический анамнез: менопауза с 56 лет. Всего беременностей: 1. Один аборт (в 1998 г.), без видимых осложнений. Гинекологические заболевания отрицает.

Сопутствующие заболевания: атеросклеротическое поражение коронарных сосудов и аорты.

Наследственный анамнез: наследственность не отягощена.

По данным клинко-лабораторного обследования отмечено повышение уровня онкомаркера СА-125 до 62,1 Ед/мл (референсные значения 0–35 Ед/мл).

Пациентке выполнен лапароцентез. Эвакуировано 7 л асцитической жидкости (рис. 1).

Цитологическое исследование: атипичные клетки.

Магнитно-резонансная томография в феврале 2023 г.: в брюшной полости избыточное количество свободной жидкости. На этом фоне определяются верхние отделы многоузлового кистозного новообразования, вероятно овариального генеза (исходит из малого таза),



Рис. 1. Живот пациентки: а – до операции; б – после операции
Fig. 1. The patient's abdomen: а – before surgery; б – after surgery



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости. В брюшной полости определяется гигантское кистозное новообразование
Fig. 2. Computed tomography of the abdominal organs. A giant cystic neoplasm is detected in the abdominal cavity

общим размером $330 \times 226 \times 90$ мм, с наличием множественных перегородок и разрастаний по капсуле, с неоднородным содержимым некоторых кист. Отмечается неравномерное утолщение брюшины без формирования отдельных узлов.

Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза в июле 2022 г.: определяется гигантское кистозное новообразование $248 \times 328 \times 392$ мм (рис. 2).

По данным клинко-лабораторного обследования отмечено повышение уровня онкомаркера СА-125 до 125,0 Ед/мл.

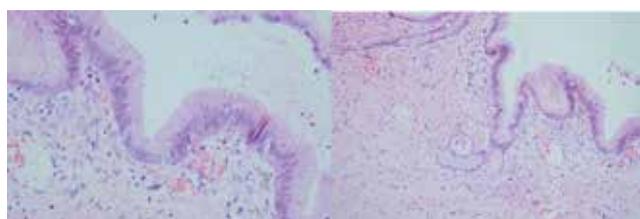


Рис. 3. Микроскопическая картина муцинозного рака яичников
Fig. 3. Microscopic examination of mucinous ovarian cancer

В августе 2022 г. пациентке проведено хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии, подвздошно-тазовой лимфодиссекции справа, резекции большого сальника.

Послеоперационное гистологическое исследование: муцинозная карцинома *in situ* правого яичника без признаков dMMR/MSI-H (pMMR) (рис. 3).

Установлен заключительный диагноз: муцинозная карцинома *in situ* правого яичника.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана домой на 4-е сутки. В настоящее время жива, жалоб не предъявляет, признаков рецидива болезни нет.

Данный клинический случай представлен с целью ознакомления коллег и демонстрирует необходимость дальнейшего сбора данных и последующих наблюдений РЯ *in situ*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. Situation with cancer care in Russia in 2021. 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, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. National Cancer Institute SEER Program. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
3. ACOG Committee Opinion No. 755: Well-Woman Visit. *Obstet Gynecol* 2018;132(4):e181–6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002897
4. Andrews L., Mutch D.G. Hereditary ovarian cancer and risk reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:31–48. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.017
5. Daly M.B., Pal T., Berry M.P. et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(1):77–102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001
6. González-Martín A., Harter P., Leary A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(10):833–48. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.07.011
7. Франк Г.А., Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю. Новая классификация опухолей яичника. *Архив патологии* 2015;77(4):40–50. DOI: 10.17116/patol201577440-50
Frank G.A., Moskvina L.V., Andreeva Yu.Yu. A new classification of ovarian tumors. *Arkhiv Patologii = Pathology Archive* 2015;77(4):40–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201577440-50
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int>.
9. Babaier A., Ghatage P. Mucinous cancer of the ovary: Overview and current status. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(1):52. DOI: 10.3390/diagnostics10010052
10. Inoue K., Tsubamoto H., Hao H. et al. Ovarian carcinoma *in situ* of presumable fallopian tube origin in a patient with Lynch syndrome: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep* 2013;5:61–3. DOI: 10.1016/j.gynor.2013.05.002

Вклад авторов

А.Н. Туромша, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, Е.Д. Кравцова, А.Л. Андреев, Л.В. Страх, М.Ю. Шеремет: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

Authors' contributions

A.N. Turomsha, A.E. Protasova, G.A. Raskin, E.D. Kravtsova, A.L. Andreev, L.V. Strakh, M.Yu. Sheremet: obtaining data for analysis and data analysis, review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Туромша / A.N. Turomsha: <https://orcid.org/0009-0008-4164-2372>

А.Э. Протасова / A.E. Protasova: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

Л.В. Страх / L.V. Strakh: <https://orcid.org/0000-0001-5943-1081>

М.Ю. Шеремет / M.Yu. Sheremet: <https://orcid.org/0009-0008-4392-0700>

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: 25.03.2024. Принята к публикации: 29.04.2024. Опубликовано онлайн: 08.11.2024.

Article submitted: 25.03.2024. Accepted for publication: 29.04.2024. Published online: 08.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-99-107>

Интраоперационная визуализация дефекта мочеточника с использованием ICG-флуоресценции: клинический случай и обзор литературы

О.А. Смирнова, Д.И. Румянцева, Ю.Н. Трифанов, М.Г. Яковлева, С.А. Тятков, А.К. Носов, И.В. Берлев
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Ольга Алексеевна Смирнова ssmirnova.aa@gmail.com

Наиболее частой травмой при операциях на тазовых органах является ятрогенное повреждение мочеточников. Оценка перфузии стенки мочеточников имеет решающее значение в профилактике ишемических осложнений, учитывая особенности данной топографической области.

В современной хирургической практике оценка местного кровоснабжения мочеточника часто основывается на субъективном мнении хирурга. Было доказано, что интраоперационная ангиография с индоцианином зеленым (indocyanine green, ICG) в достаточной степени отражает перфузию тканей и потенциально влияет на исход оперативного вмешательства.

В настоящее время имеются скудные данные об использовании ICG при ятрогенной травме мочеточника. В данной статье мы описываем успешную пластику средней трети мочеточника с использованием ICG-флуоресценции у 92-летней больной раком тела матки, перенесшей экстирпацию матки с придатками. Также мы приводим обзор литературы по данному вопросу. Поиск литературы для обзора осуществлялся с использованием базы данных PubMed.

На основании имеющихся на сегодняшний день данных использование ICG для определения дефекта и контроля пластики мочеточника возможно и безопасно. Однако значимость данной процедуры должна быть оценена в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: травма мочеточника, рак тела матки, индоцианин зеленый, флуоресцентная визуализация

Для цитирования: Смирнова О.А., Румянцева Д.И., Трифанов Ю.Н. и др. Интраоперационная визуализация дефекта мочеточника с использованием ICG-флуоресценции: клинический случай и обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(3):99–107.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-99-107>

Intraoperative ICG-fluorescence imaging of ureteral defect: case report and literature review

O.A. Smirnova, D.I. Rumyantseva, Yu.N. Trifanov, M.G. Yakovleva, S.A. Tyatkov, A.K. Nosov, I.V. Berlev

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

Contacts: Olga Alekseevna Smirnova ssmirnova.aa@gmail.com

Iatrogenic ureteral injury is the most frequent trauma during pelvic surgery. Due to the peculiarities of this topographic region, assessment of ureteral wall perfusion is critical for prevention of ischemic complications.

In modern surgical practice, assessing local ureteral perfusion is often based on the surgeon's subjective opinion. Intraoperative angiography with indocyanine green (indocyanine green, ICG) has been shown to be an adequate reflection of tissue perfusion and potentially influence the outcome of surgery.

Currently, there are insufficient data regarding the use of ICG in iatrogenic ureteral injury. In this article, we describe a successful ICG fluorescence-guided middle third ureteroplasty in a 92-year-old patient with uterine cancer who underwent a simple hysterectomy. We also review the literature on this topic. The literature search for the review was performed using the PubMed database.

Based on currently available data, the use of ICG for defect detection and control during ureteral resection is feasible and safe. However, the significance of this procedure should be evaluated in further studies.

Keywords: ureteral injury, uterine cancer, indocyanine green, fluorescence guides surgery

For citation: Smirnova O.A., Rumyantseva D.I., Trifanov Yu.N. et al. Intraoperative ICG-fluorescence imaging of ureteral defect: case report and literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):99–107. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-3-99-107>

Использование современных методов функциональной визуализации при хирургической травме имеет решающее значение для лечения пациентов с термическими повреждениями тканей и сосудов. Наложение анастомоза после резекции, связанной с коагуляционной травмой, сопряжено с высокой частотой несостоятельности, а возможности хирурга по оценке жизнеспособности тканей остаются ограниченными. Таким образом, существует потребность в более точных диагностических инструментах для улучшения интраоперационной визуализации перфузии тканей с целью ранней диагностики и своевременного лечения и, как следствие, минимизации травматических осложнений.

Потенциальным решением этой проблемы является использование индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG) в сочетании с флуоресцентной ангиографией. ICG – это флуоресцентный краситель, реагирующий на облучение в ближней инфракрасной области. Он был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) еще в середине 50-х годов прошлого века для использования в медицинской практике (определения фракции сердечного выброса, функции кровотока паренхиматозных органов (печень, селезенка)). Однако информация об использовании этой технологии для диагностики интраоперационных повреждений мочеточников весьма скудна. По данным современной литературы, постепенное внедрение ангиографии с ICG в клиническую практику для визуализации и качественной оценки перфузии органов в различных условиях привело к уменьшению числа случаев несостоятельности анастомозов, связанной с ишемией [1, 2].

Лапароскопические системы высокой четкости (full HD), переключающиеся в инфракрасный диапазон через несколько секунд после введения ICG, обеспечивают ангиографию в режиме реального времени до наложения и сразу после анастомоза, позволяя провести оценку перфузии тканей в частности для сохранения адекватной васкуляризации сформированного анастомоза [3, 4].

Приводим клинический случай 92-летней больной раком тела матки, перенесшей экстирпацию матки с придатками и успешную пластику средней трети мочеточника с использованием ICG-флуоресценции.

Также приводим обзор литературы по данному вопросу. Поиск литературы для обзора осуществлялся с использованием базы данных PubMed.

Клинический случай

Пациентка, 92 года, планово поступила в онкогинекологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова в июле 2023 г. для хирургического лечения рака тела матки IIIA стадии (сT3bN1M0).

Из анамнеза пациентки: первично-множественный характер злокачественного новообразования, синхронно выявленный рак восходящей ободочной кишки pTisN0M0. С учетом анамнеза, пожилого возраста, значимой сопутствующей патологии (генерализованный атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность I степени, II функциональный класс по NYHA, диффузно-узловой зоб, варикозная болезнь нижних конечностей) пациентка предварительно была проконсультирована терапевтом, анестезиологом, абдоминальным хирургом: противопоказаний к оперативному лечению не выявлено, с учетом выполненной эндоскопической петлевой диссекции опухоли восходящей ободочной кишки пациентке показано динамическое наблюдение.

По данным предоперационной магнитно-резонансной томографии органов малого таза (рис. 1) тело матки деформировано объемным новообразованием неоднородной структуры, с нечеткими неровными контурами, размерами 53 × 39 × 44, с подрастанием к передней стенке верхнеампулярного отдела прямой кишки на протяжении 15 мм; тазовые сегменты мочеточников не расширены; в проекции бифуркации подвздошных сосудов слева определяется лимфатический узел с кистозным компонентом в структуре, общими размерами 12 × 12 мм (подозрение на метастаз).

В ходе контрольной интраоперационной ревизии после удаления матки с придатками в запланированном объеме в проекции культи правой воронко-тазовой связки был отмечен коагуляционный дефект стенки правого мочеточника, визуальное на протяжении 1 см (рис. 2).

С целью оценки кровотока стенки мочеточника интраоперационным консилиумом принято решение о выполнении флуоресцентной ICG-визуализации. Проведено внутривенное введение 5 мл готового раствора красителя ICG (2,5 мг/мл). В течение 3–4 мин в режиме

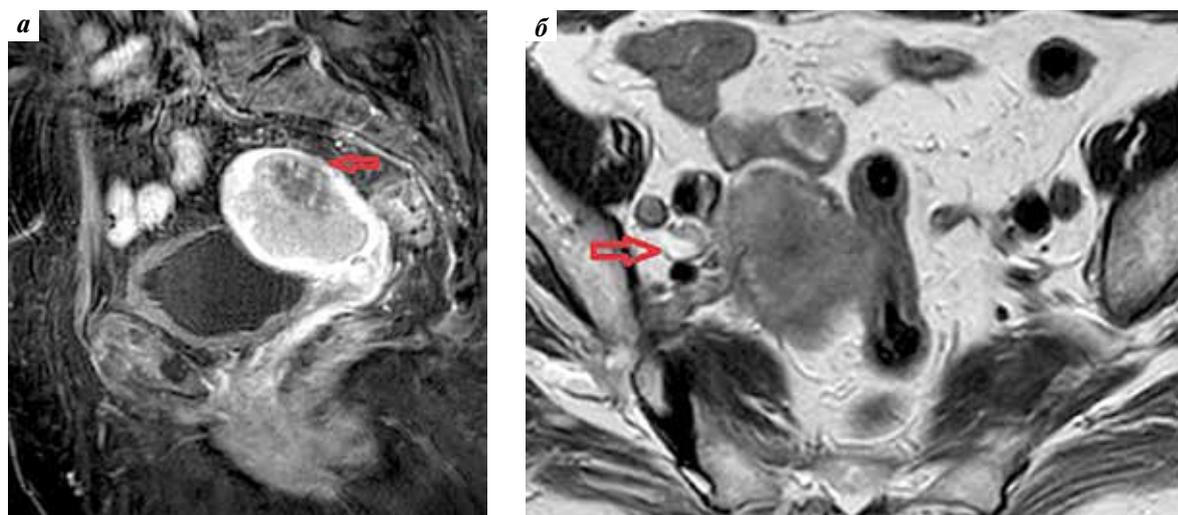


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза: а — опухоль эндометрия (указана стрелкой); б — измененный подвздошный лимфатический узел (указан стрелкой)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs: a — endometrial tumor (arrow); б — altered iliac lymph node (arrow)

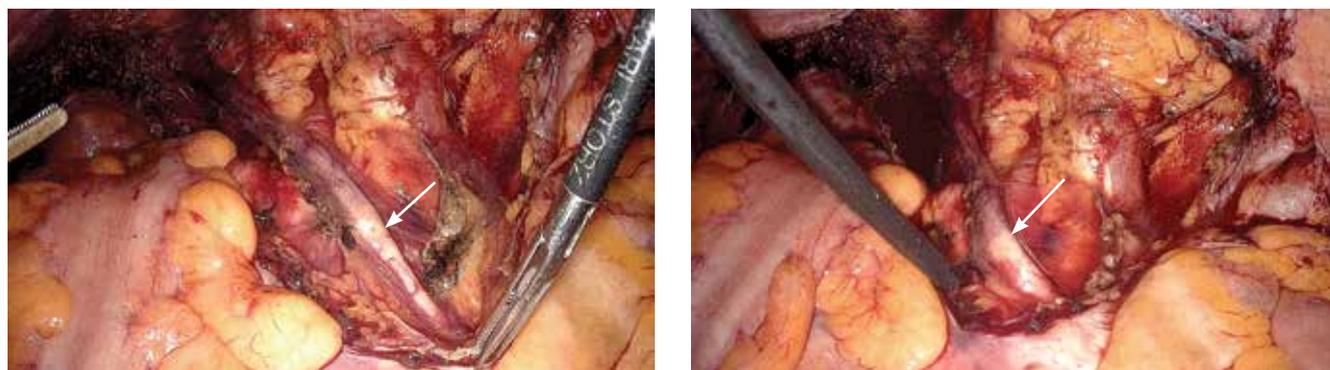


Рис. 2. Коагуляционный дефект стенки правого мочеточника (указан стрелками)

Fig. 2. Coagulation defect of the wall of the right ureter (arrows)

флуоресценции визуализирован дефект накопления препарата в стенке мочеточника на протяжении 2 см (рис. 3).

Следующим этапом выполнена резекция ишемизированного участка с формированием анастомоза по типу «конец в конец» (наложено 5 узловых швов Vicryl 5–0) на предварительно установленном мочеточниковом стенте Ch № 7. После пластического этапа выполнено контрольное введение 5 мл готового раствора красителя ICG (2,5 мг/мл) — правый мочеточник с анастомозом васкуляризирован на всем протяжении (рис. 4).

С учетом осложнений, возраста и сопутствующей патологии пациентки от выполнения лимфаденэктомии решено воздержаться.

В раннем послеоперационном периоде осложнений выявлено не было. В ходе контрольного ультразвукового исследования на 6-е послеоперационные сутки данных, указывающих на острую хирургическую патологию и мочевой затек, получено не было. Лабораторные показатели

в пределах референсных значений, уровень креатинина составил 73 мкмоль/л. Пациентка выписана на 11-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии. Правый мочеточниковый стент удален на 71-е послеоперационные сутки, без непосредственных осложнений.

Несостоятельность анастомозов по причине ятрогенной ишемии — сложная и часто клинически трудноразрешимая проблема. Считается, что гипоперфузия краев резекции является значимым индикатором негерметичности анастомозов и их последующей несостоятельности [5].

Мочеточники — один из наиболее уязвимых к ятрогенным повреждениям органов при операциях в области малого таза. В то время как дистальная треть мочеточника часто подвергается повреждению (до 91 % случаев), средняя и проксимальная трети травмируются значительно реже (7 и 2 % случаев соответственно) [6, 7]. Благодаря своему забрюшинному расположению, перистальтической активности и небольшому диаметру,



Рис. 3. Коагуляционный дефект стенки правого мочеточника в режиме флуоресцентной ICG-визуализации (указан пунктиром)

Fig. 3. Coagulation defect of the wall of the right ureter in the fluorescence ICG visualization mode (dotted line)

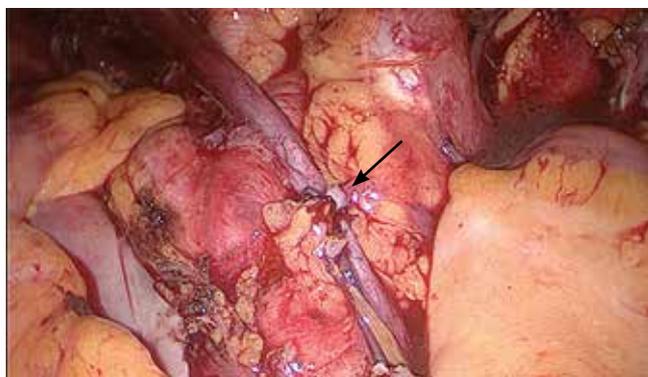


Рис. 4. Правый мочеточник с анастомозом по типу «конец в конце» (указан стрелкой)

Fig. 4. Right ureter with end-to-end anastomosis (arrow)

а также покрытию брюшиной мочеточник защищен от внешней тупой травмы, но в то же время он расположен интимно ко многим анатомическим структурам, которые входят в зону интереса гинекологической и общей хирургии, в частности это гонадные и маточные сосуды, шейка матки, подвздошные артерии, нижние брыжеечные и сигмовидные сосуды, а также ободочная и прямая кишка [8]. Кроме того, мочеточник имеет деликатное субадвентициальное кровоснабжение, которое сегментарно обеспечивается почечной, гонадной, общей подвздошной артерией и аортой. В совокупности его уникальная анатомия и близость к другим органам таза и брюшной полости делают мочеточник склонным к ятрогенным травмам. Общие механизмы повреждения включают либо прямую травму (пересечение, наложение швов, разможнение и коагуляция), либо непрямую травму, которая сопровождается частичной ишемией из-за инструментов большого калибра, деваскуляризацией и термическим повреждением [9–12].

Урологические операции, такие как уретероскопия, лимфаденэктомия и деривация мочи, приводят

к поражению мочеточников в 11–30 % случаев [8, 13, 14]. Чаще всего ятрогенную травму связывают с эндоскопическими процедурами по поводу лечения мочекаменной болезни [8, 15]. При этом дефект слизистой оболочки встречается в 0,3–4,0 % случаев, перфорация – в 0,2–6,0 %, а полный отрыв мочеточника составляет до 1 % осложнений уретероскопии. Колоректальная и общая хирургия вносят сопоставимый с урологическими операциями вклад в ятрогенное повреждение мочеточников (15–26 %) [8, 13, 14]. В данной сфере наиболее распространенными причинами дефектов являются низкие передние и брюшные резекции промежности, частота которых составляет от 0,24 до 5,7 % [14, 16–18].

Гинекологические вмешательства составляют наибольшую часть ятрогенных повреждений мочеточника, их количество доходит до 64–82 % [8, 12–14]. Однако частота травм мочеточника среди всех осложнений в гинекологической хирургии, как правило, не превышает 3 % [19]. А. Ostrzenski и соавт. провели обширный анализ более 3000 статей, по данным которого основной причиной повреждения мочеточника при лапароскопической хирургии была вагинальная гистерэктомия (20 % случаев), за которой следовали иссечение и резекция по поводу эндометриоза (12,8 %), овариэктомия (11,4 %), тазовая лимфаденэктомия (10 %), аднексэктомия или стерилизация (7,1 %), а также адгезиолизис, дренирование лимфоцеле и электрокоагуляция (4,3 %).

Профилактика дефектов мочеточника у онкологических больных требует неотложного внимания хирурга-онколога и немедленного разрешения ситуации при свершившейся интраоперационной травме. Уровень поражения и характер поражения мочеточника являются решающими факторами в выборе хирургической тактики. Таким образом, существует настоятельная потребность в расширении возможностей оценки перфузии с помощью простого и доступного инструмента, не прерывающего ход операции, а также доступного для мини-инвазивного хирургического доступа [20].

Интраоперационная оценка перфузии невооруженным глазом ограничена, а в ряде случаев и недоступна для мини-инвазивного доступа [21, 22]. Традиционными клиническими критериями жизнеспособности тканей являются способность к перистальтике (кишечник, мочеточник), цвет, а также кровотечение из мелких капилляров [23]. Однако подобный подход страдает субъективностью и в ряде случаев может ввести в заблуждение и привести к позднему выявлению дефекта перфузии уже по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [24].

В современной хирургии визуализация тканевой перфузии в режиме реального времени представляет

собой не столь распространенную, но набирающую популярность опцию в рутинной практике хирурга [25–27]. Краситель ICG является одним из наиболее часто используемых флуоресцентных агентов для периоперационной диагностики. Достоинствами интраоперационной флуоресценции, или просто флуоресцентной визуализации, являются высокая контрастность, низкая стоимость, безопасность (отсутствие ионизирующего излучения, низкая частота аллергических реакций), простота использования в совокупности с высокой чувствительностью и специфичностью [28, 29], а также возможность применения при видеозендоскопических операциях, что делает ее наилучшим из доступных решений.

ICG – водорастворимый биологический краситель, который используется в различных областях медицины. Благодаря высокой степени поглощения в ближнем инфракрасном диапазоне (600–1200 нм) краситель является оптимальным для маркирования тканей, так как препарат имеет низкую собственную флуоресценцию. Это приводит к уменьшению фонового сигнала, таким образом увеличивая чувствительность регистрации флуоресцентного маркера. Следует отметить, что препарат обладает низкой токсичностью и коротким периодом выведения из организма (ICG выводится из плазмы почти исключительно паренхиматозными клетками печени и выделяется полностью с желчью).

Основные показания для применения ICG в настоящее время – интраоперационные методы навигации в онкологии (картирование сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) или метастазов), оценка перфузии и состоятельности тканевых структур (при резекции и наложении анастомозов), идентификация жизненно важных структур (например, холангиограмма, офтальмологические и нейрососудистые структуры) [30]. Имеется широкий ряд работ, посвященных использованию ICG в области колоректальной хирургии, а также в диагностике СЛУ при раке молочной железы [26, 31].

Первоначально в онкологической практике ICG стали использовать для верификации СЛУ при различных злокачественных опухолях [32]. Впервые ICG был использован E.A. Gould и соавт. для верификации СЛУ у больных раком околоушной железы. Большое количество работ, в основном связанных с детекцией СЛУ, посвящено использованию ICG в онкогинекологии.

Концепция СЛУ является стандартом лечения в онкогинекологической практике при раке шейки и тела матки [33]. В исследовании FILLES, посвященном флуоресцентной визуализации СЛУ при раке эндометрия, приняло участие 142 пациентки, которым было выполнено интраоперационное введение ICG в шейку матки [34]. СЛУ были идентифицированы с помощью флуоресцентной камеры ближнего инфракрасного диапазона и отправлены на патоморфологи-

ческую экспертизу. СЛУ не были обнаружены билатерально только у 8 пациенток. Уровень обнаружения в ходе биопсий СЛУ в этом исследовании составил 91,2 %. Таким образом, точность биопсии СЛУ составила 97,6 %. Чувствительность обнаружения метастатических СЛУ составила 84,2 % с прогностической ценностью отрицательного результата 97,22 %.

В ходе сравнения хирургических и онкологических результатов картирования СЛУ с рутинной лимфаденэктомией при хирургическом стадировании рака эндометрия на ранней стадии K.M.L. Koh и соавт. заключили, что ICG-визуализация СЛУ является приемлемой альтернативой лимфаденэктомии с сопоставимой частотой обнаружения метастазов в лимфатических узлах, безрецидивной и общей выживаемостью, а также снижением операционной заболеваемости [35]. Всего в исследование было включено 203 пациентки, из них в 109 случаях выполнено картирование СЛУ, в 94 – полная лимфаденэктомия. По сравнению с группой лимфаденэктомии в группе СЛУ были отмечены более короткая продолжительность операции (129 мин против 162 мин): меньшая кровопотеря (100 мл против 300 мл) и меньшая продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре (3 дня против 4 дней) ($p < 0,001$). Частота выявления метастазов в лимфатических узлах составила 4,6 и 7,4 % для групп СЛУ и лимфаденэктомии соответственно ($p = 0,389$). При медиане срока наблюдения 14 мес для группы СЛУ и 15 мес для группы лимфаденэктомии безрецидивная и общая выживаемость были сопоставимы для обеих групп через 13 мес ($p = 0,538$ и $0,333$ соответственно).

Итальянские исследователи A. Ditto и соавт. опубликовали работу, в которой сообщается о случае 50-летней больной раком вульвы, которой была выполнена радикальная вульвэктомия с двусторонней паховой ICG-биопсией СЛУ [36]. Методика включала двойное обнаружение СЛУ: сначала с помощью детектора ^{99m}Tc , а затем идентификацию с ICG-флуоресценцией. ICG вводился в паратуморальную зону за 5–10 мин до непосредственной визуализации. Сначала портативный гамма-зонд использовался для определения местоположения СЛУ с помощью ^{99m}Tc , затем флуоресцентную визуализацию выполняли с помощью системы визуализации quest, сочетающей в себе автофлуоресцентную и флуоресцентную перфузионную визуализацию. Данная методика позволила без затруднений идентифицировать СЛУ и снизить объем оперативного вмешательства без потерь со стороны онкологических результатов.

В исследовании R. da Silva Sá и соавт., также посвященном оценке эффективности использования ICG в биопсии СЛУ, приняло участие 99 пациенток [37]. Все пациентки были нерандомизированно распределены на 3 группы в зависимости от методики

обнаружения СЛУ: одна группа подверглась патентованному синему окрашиванию, другая — окрашиванию с применением ICG, а третья получила комбинацию этих 2 методов. Согласно результатам, уровень детекции СЛУ при использовании патентованного синего красителя составил 78,8 %, при использовании ICG — 93,9 %, а при комбинации методов — 100 %. При этом среднее время идентификации СЛУ составило $20,6 \pm 10,7$ мин среди пациенток, получавших патентованный синий краситель, $8,6 \pm 6,6$ мин в группе ICG и $10 \pm 8,9$ мин в группе комбинации ($p < 0,001$).

Наряду с другими преимуществами для онкологической хирургии, такими как картирование лимфатических узлов и идентификация опухолевой ткани, интраоперационная оценка адекватности перфузии тканей может уменьшить объем резекции, сократить время операции, снизить частоту послеоперационных осложнений и необходимость повторных операций [38].

Основной целью многоцентрового исследования PILLAR II было продемонстрировать пользу и применимость интраоперационной оценки перфузии толстой и тонкой кишки методом флуоресцентной ICG-ангиографии во время левосторонней колэктомии и передней резекции [39]. Среди 139 анализируемых случаев показатель успеха ICG-флуоресценции составил 99 %, при этом данная методика изменила хирургическую тактику у 11 (8 %) пациентов. Частота несостоятельности анастомозов составила 1,4 % ($n = 2$). У 11 пациентов, у которых план хирургического вмешательства был изменен в связи с показателями интраоперационной флуоресценции, несостоятельностью анастомозов выявлено не было.

Систематический обзор и сетевой метаанализ E. Rausa и соавт., насчитывающий примерно 3844 случая использования ICG, также показал, что интраоперационная оценка перфузии тканей методом ICG-флуоресценции может значительно снизить частоту несостоятельности у пациентов с кишечными анастомозами в послеоперационном периоде [40].

В урологической практике первое интраоперационное использование ICG в качестве метода дополнительной визуализации предложил S. Tobis в 2006 г. [41]. В ходе исследования 15 пациентам проводилось внутривенное введение ICG с целью детекции границ опухоли для проведения резекции почки в пределах здоровых тканей. Среднее время холодовой ишемии составило 26,6 мин. Все выявленные злокачественные образования были афлуоресцентными или гипофлуоресцентными по сравнению с окружающей нормальной почечной паренхимой. Флуоресцентное изображение внутривенно введенного ICG четко идентифицировало внутрикорневые сосуды почки и позволило выполнить селективное пережатие артерий у 3 пациентов. Никаких побочных реакций на ICG отмечено не было,

а все хирургические границы были отрицательными при окончательном патологоанатомическом исследовании.

Существенную роль ICG-флуоресценция также может играть в профилактике осложнений со стороны формирования уретероилеальных анастомозов в ходе радикальных цистэктомий с кишечной деривацией мочи у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. В 2 крупных исследованиях (S.H. Shah и соавт., C.V. Anderson и соавт.) имеются данные о результатах интраоперационной флуоресцентной оценки перфузии уретероилеальных анастомозов при выполнении цистэктомии с различным вариантом операционного доступа (открытая, лапароскопическая и робот-ассистированная операции) [42, 43]. При использовании ICG-флуоресценции в обеих работах исследователи сообщают о значимом снижении частоты послеоперационных стриктур анастомозов в сравнении с группами «слепого» формирования уретероилеальных анастомозов. Также в ряде случаев ICG-визуализация привела к дополнительному иссечению тканей мочеточников ввиду их недостаточного локального кровоснабжения. В результате частота стриктур мочеточников снизилась с 7,5 до 0 % в исследовании S.H. Shah и соавт. и с 6,6 до 0 % в исследовании C.V. Anderson и соавт.

Таким образом, в современной хирургии периоперационная флуоресценция тканей с целью выявления злокачественных новообразований, биопсии СЛУ и оценки кровоснабжения анастомозов является лишь частью возможного практического использования ICG [44].

Существует несколько вариантов техники ICG-флуоресценции, в том числе и неинвазивные. Использование картирования мочеточников при лапароскопических операциях (колоректальных, урологических и гинекологических) позволяет избежать ятрогенных повреждений мочеточников путем ретроградного введения красителя через мочеточниковый катетер или нефростомический дренаж [45]. S. Siddighi и соавт. сообщают об успешном опыте роботических операций более чем у 10 пациентов, где не было ни одного случая интраоперационного поражения мочеточников за счет их интраоперационной флуоресцентной ICG-визуализации на всем протяжении.

Однако интраоперационная оценка перфузии тканей порой имеет решающее значение для прогнозирования послеоперационных осложнений, связанных с несостоятельностью анастомоза. В настоящее время не существует общепринятых стандартов оценки кровоснабжения тканей во время оперативного вмешательства. Неверная трактовка гипо- или гиперперфузии в 1 или более сегментах мочеточника, подлежащих анастомозированию, определяет объем расширения краев резекции и характер наложения нового анастомоза, а также может служить основанием для принятия

решения о временном клипировании мочеточника при высоких операционных рисках. Система визуализации на основе ICG была разработана для изучения степени некротических изменений и перфузии капилляров в исследуемой ткани, а также для оценки артериального кровотока непосредственно в режиме реального времени [46].

Оценка глубины ожога остается сложной задачей, и ее определение имеет решающее значение для выбора подхода к лечению термических повреждений [47]. Видеоангиография с использованием ICG позволяет оценить как проходимость сосудов, так и перфузию тканей, что позволяет предотвратить иссечение пораженных участков вне здоровых краев резекции с лучшими вторичными результатами.

В настоящее время 2 флуоресцентных агента одобрены FDA и используются в клинической практике: ICG и метиленовый синий. В связи с растущим интересом к расширению возможностей флуоресцентной

хирургии возникает необходимость использования тканеспецифических агентов, которые позволили бы улучшить интраоперационную идентификацию важных анатомических структур.

На основании имеющихся на сегодняшний день данных использование ICG для верификации и устранения дефектов мочеточника возможно и безопасно.

Недостатком ICG-флуоресценции является субъективность оценки интенсивности флуоресценции, что не позволяет использовать ее в качестве рутинной интраоперационной навигационной техники. Однако эта методика проста, понятна и легко реализуема, поэтому необходимо выработать консенсус в отношении использования данной опции. Значимость данной процедуры должна быть оценена в дальнейших исследованиях.

Ограничения обзора. Данная статья основана на интерпретации литературы по теме, а не на систематическом обзоре литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guerra F, Eugeni E., Patriti A. Real-time fluorescent angiography to assess bowel viability during laparoscopic surgery for acute small bowel obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* 2020;102:468–9. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0018
2. Dip F, Boni L., Bouvet M. et al. Consensus conference statement on the general use of nearinfrared fluorescence imaging and indocyanine green guided surgery: Results of a modified Delphi study. *Ann Surg* 2022;275:685–91. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004412
3. Boni L., Fingerhut A., Marzorati A. et al. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: Results of a case-matched study. *Surg Endosc* 2017;31:1836–40. DOI: 10.1007/s00464-016-5181-6
4. Frattini F., Lavazza M., Mangano A. et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2015;25:949, 950. DOI: 10.1007/s11695-015-1640-8
5. Vignali A., Gianotti L., Braga M. et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:76–82. DOI: 10.1007/BF02237248
6. Brandes S., Coburn M., Armenakas N., McAninch J. Diagnosis and management of ureteric injury: An evidence-based analysis. *BJU Int* 2004;94(3):277–89. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04978.x
7. Selzman A.A., Spirmak J.P. Iatrogenic ureteral injuries: A 20-year experience in treating 165 injuries. *J Urology* 1996;155(3):878–81. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)66332-8
8. Delacroix S.E.Jr., Winters J.C. Urinary tract injuries: Recognition and management. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23(2):104–12. DOI: 10.1055/s-0030-1254297
9. Tyriztis S.I., Wiklund N.P. Ureteral strictures revisited... trying to see the light at the end of the tunnel: A comprehensive review. *J Endourol* 2015;29(2):124–36. DOI: 10.1089/end.2014.0522
10. Manoucheri E., Cohen S.L., Sandberg E.M. et al. Ureteral injury in laparoscopic gynecologic surgery. *Rev Obstet Gynecol* 2012;5(2):106–11.
11. Selli C., Turri F.M., Gabellieri C. et al. Delayed-onset ureteral lesions due to thermal energy: An emerging condition. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86(2):152, 153. DOI: 10.4081/aiua.2014.2.152
12. Parpala-Spärman T., Paananen I., Santala M. et al. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(5):422–7. DOI: 10.1080/00365590802025857
13. Engelskjerd J.S., LaGrange C.A. Ureteral Injury. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2023.
14. Elliott S.P., McAninch J.W. Ureteral injuries: External and iatrogenic. *Urol Clin North Am* 2006;33(1):55–66. DOI: 10.1016/j.ucl.2005.11.005
15. Abboudi H., Ahmed K., Royle J. et al. Ureteric injury: A challenging condition to diagnose and manage. *Nat Rev Urol* 2013;10(2):108–15. DOI: 10.1038/nrurol.2012.254
16. Halabi W.J., Jafari M.D., Nguyen V.Q. et al. Ureteral injuries in colorectal surgery: An analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis Colon Rectum* 2014;57(2):179–86. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000033
17. Palaniappa N.C., Telem D.A., Ranasinghe N.E., Divino C.M. Incidence of iatrogenic ureteral injury after laparoscopic colectomy. *Arch Surg* 2012;147(3):267–71. DOI: 10.1001/archsurg.2011.2029
18. Dwivedi A., Chahin F., Agrawal S. et al. Laparoscopic colectomy vs. open colectomy for sigmoid diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 2002;45(10):1309–15. DOI: 10.1007/s10350-004-6415-6
19. Ostrzenski A., Radolinski B., Ostrzenska K.M. A review of laparoscopic ureteral injury in pelvic surgery. *Obstet Gynecol Survey* 2003;58(12):794–9. DOI: 10.1097/01.OGX.0000097781.79401.0B
20. Reinhart M.B., Huntington C.R., Blair L.J. et al. Indocyanine green: Historical context, current applications, and future considerations. *Surg Innov* 2016;23:166–75. DOI: 10.1177/1553350615604053
21. Yamaguchi K., Abe T., Nakajima K. et al. Use of near-infrared imaging using indocyanine green associates with the lower incidence of postoperative complications for intestinal and mesenteric injury. *Sci Rep* 2021;11:23880. DOI: 10.1038/s41598-021-03361-1
22. Karliczek A., Harlaar N.J., Zeebregts C.J. et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal

- surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:569–76. DOI: 10.1007/s00384-009-0658-6
23. Кашенко В.А., Камшилин А.А., Зайцев В.В. и др. Возможности оценки перфузии тканей в абдоминальной хирургии: интеграция в систему интраоперационных контрольных точек безопасности. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2023; (9–2):33–42. DOI: 10.17116/hirurgia202309233
Kashchenko V.A., Kamshilin A.A., Zaitsev V.V. et al. Possibilities of tissue perfusion assessment in abdominal surgery: integration into the intraoperative system of safety control points. *N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova* 2023;(9–2):33–42. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202309233
 24. Burks F.N., Santucci R.A. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol* 2014;6(3):115–24. DOI: 10.1177/1756287214526767
 25. Schaafsma B.E., Miesg J.S., Hutteman M. et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol* 2011;104(3): 323–32. DOI: 10.1002/jso.21943
 26. Polom K., Murawa D., Rho Y.S. et al. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: A literature review. *Cancer* 2011;117(21):4812–22. DOI: 10.1002/ncr.26087
 27. Cwalinski T., Polom W., Marano L. et al. Methylene blue – current knowledge, fluorescent properties, and its future use. *J Clin Med* 2020;9(11):3538. DOI: 10.3390/jcm9113538
 28. Nagaya T., Nakamura Y.A., Choyke P.L., Kobayashi H. Fluorescence-guided surgery. *Front Oncol* 2017;7:314. DOI: 10.3389/fonc.2017.00314
 29. Xi L., Jiang H. Image-guided surgery using multimodality strategy and molecular probes. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2016;8:46–60. DOI: 10.1002/wnan.1352
 30. Reinhart M.B., Huntington C.R., Blair L.J. et al. Indocyanine green: Historical context, current applications, and future considerations. *Surg Innov* 2016;23:166–75. DOI: 10.1177/1553350615604053
 31. Kitai T., Inomoto T., Miwa M., Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005;12:211–5. DOI: 10.2325/jbcs.12.211
 32. Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Кропотов М.А. и др. Улучшение диагностики «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(1):12–25. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25
Mudunov A.M., Gelfand I.M., Kropotov M.A. et al. Improved diagnostics of “concealed” metastases in patients with cT1–2N0M0 oral squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(1):12–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25
 33. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
 34. Khemworapong K., Jaishuen A., Srichaikul P. et al. The fluorescence imaging for laparoscopic and laparotomic endometrial sentinel lymph node biopsy (FILLES) trial: Siriraj gynecologic sentinel node of endometrial cancer (SiGN-En) study. *J Surg Oncol* 2023. DOI: 10.1002/jso.27486
 35. Koh K.M.L., Ng Z.Y., Chin F.H.X. et al. Comparing surgical and oncological outcomes between indocyanine green (ICG) sentinel lymph node mapping with routine lymphadenectomy in the surgical staging of early-stage endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2023;2023:9949604. DOI: 10.1155/2023/9949604
 36. Ditto A., Ferla S., Martinelli F. et al. Real-time fluorescent ICG and 99m-Tc nanocolloid tracer navigation in bilateral sentinel lymph node mapping of vulvar cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2023;30(10):780, 781. DOI: 10.1016/j.jmig.2023.07.004
 37. Da Silva Sá R., Von Ah Rodrigues R.F., Bugalho L.A. et al. Evaluation of the efficacy of using indocyanine green associated with fluorescence in sentinel lymph node biopsy. *PloS One* 2023;18(10):e0273886. DOI: 10.1371/journal.pone.0273886
 38. Van Manen L., Handgraaf H.J.M., Diana M. et al. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol* 2018;118:283–300. DOI: 10.1002/jso.25105
 39. Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E. et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): A multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2015;220(1):82–92.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015
 40. Rausa E., Zappa M.A., Kelly M.E. et al. A standardized use of intraoperative anastomotic testing in colorectal surgery in the new millennium: is technology taking over? A systematic review and network meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2019;23(7):625–31. DOI: 10.1007/s10151-019-02034-6
 41. Tobis S., Knopf J.K., Silvers C.R. et al. Near infrared fluorescence imaging after intravenous indocyanine green: Initial clinical experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors. *Urology* 2012;79(4):958–64. DOI: 10.1016/j.urology.2011.10.016
 42. Shah S.H., Movassaghi K., Skinner D. et al. Ureteroenteric strictures after open radical cystectomy and urinary diversion: The University of Southern California experience. *Urology* 2015;86(1):87–91. DOI: 10.1016/j.urology.2015.03.014
 43. Anderson C.B., Morgan T.M., Kappa S. et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy – does operative approach matter? *J Urol* 2013;189(2):541–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.034
 44. Ghuman A., Kavalukas S., Sharp S.P., Wexner S.D. Clinical role of fluorescence imaging in colorectal surgery – an updated review. *Expert Rev Med Dev* 2020;17:1277–83. DOI: 10.1080/17434440.2020.1851191
 45. Siddighi S., Yune J.J., Hardesty J. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:436.e1, 436.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.05.017
 46. Joh J.H., Park H.C., Han S.A., Ahn H.J. Intraoperative indocyanine green angiography for the objective measurement of blood flow. *Ann Surg Treat Res* 2016;90:279–86. DOI: 10.4174/ast.2016.90.5.279
 47. Schulz T., Marotz J., Seider S. et al. Burn depth assessment using hyperspectral imaging in a prospective single center study. *Burns* 2022;48:1112–9. DOI: 10.1016/j.burns.2021.09.010

Вклад авторов

Д.И. Румянцева: разработка концепции исследования, оформление клинического случая, анализ полученных данных, написание статьи;
О.А. Смирнова: разработка концепции исследования, патентный поиск литературы, анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы, написание статьи;

Ю.Н. Трифанов, М.Г. Яковлева, С.А. Тятков: патентный поиск литературы, анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;

И.В. Берлев, А.К. Носов: разработка концепции исследования.

Authors' contributions

D.I. Rumyantseva: development of the research concept, design of the clinical case, analysis of the obtained data, writing the article;

O.A. Smirnova: developing a research concept, patent literature search, analyzing and interpreting research results for the literature review, writing the article;

Yu.N. Trifanov, M.G. Yakovleva, S.A. Tyatkov: patent literature search, analysis and interpretation of research results for the literature review;

I.V. Berlev, A.K. Nosov: developing the research concept.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Смирнова / O.A. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-1140-6578>

Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>

Ю.Н. Трифанов / Yu.N. Trifanov: <https://orcid.org/0009-0008-3530-887X>

М.Г. Яковлева / M.G. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-1593-6771>

С.А. Тятков / S.A. Tyatkov: <https://orcid.org/0000-0002-1877-8852>

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

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.