

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Возможности преемственной
установки тканевого экспандера
на первом этапе двухэтапной
реконструкции молочной железы
при раке*

*Моделирование вклада
от расширения практики
применения ингибиторов
циклинзависимых киназ 4 и 6
в снижение смертности
населения от злокачественных
новообразований*

*Рак яичников: хирургия и PARP-
ингибиторы*

*Особенности скрининга и предрака
шейки матки*

*Пембролизумаб с леватинобом –
новая эра лечения рака эндометрия*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1

Том 21 / Vol.21

2025

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 .

1^{ТОМ 21}
25

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. 2025. Том 21. № 1. 1–148.
Периодичность: 4 выпуска в год.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42166.

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

Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления RUSSCO (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

1^{VOL.21}
'25

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Sistemy".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

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

Opukholi Zhenskoy Reproaktivnoy
Sistemy. 2025. Volume 21. No. 1. 1–148.
Periodicity: 4 issues per year.
© Design, layout.

PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 42166
Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia,
Moscow region, Podolsk, st. Sverlova, 26.
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 Oncopathologists (RSOP) (Saint Petersburg, Russia)*

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

EDITORIAL COUNCIL

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

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

Rumyantsev, Aleksey A., MD, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 4, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the RUSSCO Board (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)

СОДЕРЖАНИЕ

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.Б. Беккелдиева, В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, В.В. Мортада, А.В. Комяхов, К.Ю. Зернов, С.С. Ерещенко, Т.Т. Табагуа, Р.С. Песоцкий, К.С. Николаев, Я.И. Бондарчук, Н.С. Амиров, Д.А. Еналдиева, Д.Г. Ульрих, В.Е. Левченко, Т.Ю. Семиглазова*
Сравнительный анализ показателей выживаемости у пре- и постменопаузальных пациенток с ранним раком молочной железы. 14
- Ю.С. Шатова, Л.Н. Ващенко, Н.А. Шевченко, Е.Н. Черникова, Д.А. Горохова*
Возможности препекторальной установки тканевого экспандера на I этапе двухэтапной реконструкции молочной железы при раке 22
- Р.М. Шабаетов, И.В. Колядина, Д.А. Благовестнов, П.М. Староконь*
Современные возможности хирургического лечения доброкачественных новообразований молочных желез при наличии птоза: сравнительный анализ и отдаленные результаты. 29
- Е.К. Жильцова, П.В. Криворотько, Д.Г. Ульрих, Я.И. Бондарчук, Ю.С. Калишевич, В.Е. Левченко, Д.А. Еналдиева, Н.С. Амиров, А.В. Соломахина, В.В. Мортада, Р.С. Песоцкий, К.Ю. Зернов, А.С. Емельянов, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиглаева, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, С.С. Ерещенко, В.Ф. Семиглазов*
Компромисс между реконструкцией и ампутацией молочной железы, мастэктомия по типу Goldilock 44
- Н.А. Авксентьев, Е.В. Билан, А.Ю. Горяинова, Ю.В. Макарова, Р.А. Мурашко, А.В. Соболев, С.В. Шаров, Д.Ю. Юкальчук*
Моделирование вклада от расширения практики применения ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 в снижение смертности населения от злокачественных новообразований 56

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- П.И. Сорокин, Д.О. Уткин, М.В. Новожилов, З.Т. Абдурагимова, С.Е. Куликова*
Отдаленные результаты лечения пациенток с распространенным раком яичников после интервальной и отложенной циторедуктивной операции: ретроспективное одноцентровое исследование 68
- М.Я. Кузьменко, В.В. Жданова, В.И. Павлова, М.С. Шведский*
Сравнительная характеристика эффективности терапии PARP-ингибитором у пациенток с первичным раком яичников в Тюменской области в период с 2019 по 2023 г. 75
- Ж.В. Хайлова, В.В. Омеляновский, Р.А. Терян, Д.Г. Щуров, И.А. Михайлов, Ю.И. Комаров, А.Д. Каприн*
Клиническая и экономическая оценка эффективности современных стратегий скрининга и ранней диагностики рака шейки матки в Российской Федерации 86

СОДЕРЖАНИЕ

<i>А.О. Шумейкина, А.Г. Кедрова, Е.А. Жданова, А.В. Тархов, С.Э. Красильников</i>	
Рецидивы высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения и начальных стадий рака шейки матки (рак <i>in situ</i>): предикторы, отдаленные результаты, возможности лечения и профилактики	106
<i>М.В. Волконский, А.А. Акопян, Т.А. Железкова, Р.С. Жихорев, Е.П. Красноруцкая, Н.Р. Абидова, Т.А. Макаркина, М.О. Скорина, В.М. Филиппова, И.А. Луев, Ю.В. Васильева, Г.Д. Малина, Л.П. Вешкина, Б.Л. Нерсисян</i>	
Эффективность и безопасность лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба у пожилых пациенток с распространенным раком эндометрия	116
<i>A. Pawsey, P. Mahalingam, N. Senthivel, A. Ramessur, E. Turnbull, S. Usman, R. Browne, A. Patel, A. Stewart, L. Tookman, N. Counsell, R. Miller, S. Nicum, G. Eminowicz</i>	
Результаты лечения пациенток с рецидивирующим, распространенным или метастатическим раком эндометрия, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики	123
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>И.Е. Хатков, Р.К. Валиев, М.Б. Нурбердыев, И.Ю. Давыдова</i>	
Эндометриальная стромальная саркома матки низкой степени злокачественности с внутрисосудистым опухолевым тромбозом: редкое клиническое наблюдение	132
<i>Э.А. Хачатурян, Т.Г. Антонова, О.А. Стативко, И.А. Покатаев</i>	
Комбинация ленватиниба и пембролизумаба в качестве первой линии терапии распространенного рака эндометрия: клинический случай	142
НЕКРОЛОГ	
Памяти выдающегося врача и ученого Михаила Ивановича Давыдова	147
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	148

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- N.B. Bekkeldieva, V.F. Semiglazov, P.V. Krivorotko, V.V. Mortada, A.V. Komyahov, K. Yu. Zernov, S.S. Yereshchenko, T.T. Tabagua, R.S. Pesotskiy, K.S. Nikolaev, Ya.I. Bondarchuk, N.S. Amirov, D.A. Enaldieva, D.G. Ulrikh, V.E. Levchenko, T. Yu. Semiglazova*
Comparative analysis of survival rates of pre- and postmenopausal patients with early breast cancer 14
- Yu.S. Shatova, L.N. Vaschenko, N.A. Shevchenko, E.N. Chernikova, D.A. Gorokhova*
Possibilities of prepectoral tissue expander placement at the first stage of two-stage breast reconstruction for cancer 22
- R.M. Shabaev, I.V. Kolyadina, D.A. Blagovestnov, P.M. Starokon*
Modern possibilities of surgical treatment of benign breast tumors with ptosis: comparative analysis and long-term outcomes 29
- E.K. Zhiltsova, P.V. Krivorotko, D.G. Ulrikh, Ya.I. Bondarchuk, Yu.S. Kalishevich, V.E. Levchenko, D.A. Enaldieva, N.S. Amirov, A.V. Solomakhina, V.V. Mortada, R.S. Pesotskiy, K. Yu. Zernov, A.S. Emelyanov, T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, S.S. Yereshchenko, V.F. Semiglazov*
A balance between breast reconstruction and amputation, Goldilock mastectomy 44
- N.A. Avxentyev, E.V. Bilan, A. Yu. Goryainova, Yu.V. Makarova, R.A. Murashko, A.V. Sobolev, S.V. Sharov, D. Yu. Yukalchuk*
Modeling the impact of CDK4/6 inhibitors on reducing cancer mortality 56

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- P.I. Sorokin, D.O. Utkin, M.V. Novozhilov, Z.T. Abduragimova, S.E. Kulikova*
Remote results of treatment of patients with advanced ovarian cancer after interval and delayed cytoreductive surgery: a retrospective single-center study 68
- M. Ya. Kuzmenko, V.V. Zhdanova, V.I. Pavlova, M.S. Shvedskiy*
Comparative characteristics of the effectiveness of therapy with PARP inhibitor in patients with primary ovarian cancer in the Tyumen Region in the period from 2019 to 2023 75
- Zh.V. Khaylova, V.V. Omelyanovskiy, R.A. Teryan, D.G. Shchurov, I.A. Mikhailov, Yu.I. Komarov, A.D. Kaprin*
Clinical and economic evaluation of the effectiveness of modern strategies for screening and early diagnosis of cervical cancer in the Russian Federation 86
- A.O. Shumeykina, A.G. Kedrova, E.A. Zhdanova, A.V. Tarkhov, S.E. Krasilnikov*
Recurrent high-grade squamous intraepithelial lesion and early-stage cervical cancer (*in situ*): predictors, long-term treatment outcomes, and opportunities for treatment and prevention 106

CONTENTS

*M.V. Volkonskiy, A.A. Akopyan, T.A. Zhelezkova, R.S. Zhikhorev, E.P. Krasnorutskaya,
N.R. Abidova, T.A. Makarkina, M.O. Skorina, V.M. Filippova, I.A. Luev, Yu.V. Vasilyeva,
G.D. Malina, L.P. Veshkina, B.L. Nersesyan*

**Efficacy and safety of combination therapy with lenvatinib and pembrolizumab
in elderly patients with advanced endometrial cancer 116**

*A. Pawsey, P. Mahalingam, N. Senthivel, A. Ramessur, E. Turnbull, S. Usman, R. Browne,
A. Patel, A. Stewart, L. Tookman, N. Counsell, R. Miller, S. Nicum, G. Eminowicz*

**Real world outcomes in patients with recurrent, advanced, or metastatic endometrial
cancer treated with lenvatinib plus pembrolizumab. 123**

CLINICAL CASE

I.E. Khatkov, R.K. Valiev, M.B. Nurberdyev, I.Yu. Davydova

**Low-grade endometrial stromal uterine sarcoma with intravascular tumor thrombosis:
a rare clinical case 132**

E.A. Khachatryan, T.G. Antonova, O.A. Stativko, I.A. Pokataev

**Lenvatinib in combination with pembrolizumab as first-line therapy for advanced
endometrial cancer: clinical case 142**

OBITUARY

In memory of an outstanding doctor and scientist Mikhail Ivanovich Davydov 147

INFORMATION FOR AUTHORS 148

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-14-21>

Сравнительный анализ показателей выживаемости у пре- и постменопаузальных пациенток с ранним раком молочной железы

Н.Б. Беккелдиева, В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотко, В.В. Мортада, А.В. Комяхов, К.Ю. Зернов, С.С. Ерещенко, Т.Т. Табагуа, Р.С. Песоцкий, К.С. Николаев, Я.И. Бондарчук, Н.С. Амиров, Д.А. Еналдиева, Д.Г. Ульрих, В.Е. Левченко, 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. Рак молочной железы, возникающий у молодых женщин, чаще относится к биологически агрессивным подтипам (HER2+ и трижды негативный) по сравнению с постменопаузальными пациентками. При этом важно знать, предопределяет ли возраст сам по себе менее благоприятный исход заболевания у молодых пациенток.

Цель исследования – оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости у пре- и постменопаузальных пациенток, подвергавшихся хирургическому вмешательству различного объема и получивших неоадъювантную и адъювантную системную терапию.

Материалы и методы. Из 3450 случаев в окончательный анализ были включены 265 пациенток с раком молочной железы (с клинической стадией T1–3N0–1M0), получавших лечение в период с 2011 по 2019 г., которых распределили на 2 группы в зависимости от возрастной категории, биологического подтипа опухоли, видов неоадъювантного и адъювантного лечения.

Результаты. Из 265 включенных в анализ пациенток 162 (61,1 %) – женщины в пременопаузе, 103 (38,9 %) – женщины в постменопаузе. Медиана продолжительности наблюдения составила 5 лет, пятилетняя общая выживаемость – 96,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 92,6–98,7) у пременопаузальных пациенток и 95,1 % (95 % ДИ 88,5–97,9) у постменопаузальных пациенток. Различия в общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p = 0,927$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 77,6 % (95 % ДИ 70,3–83,3) у пременопаузальных пациенток и 84,2 % (95 % ДИ 75,6–90,0) у постменопаузальных пациенток. Различия в безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p = 0,253$).

Выводы. При сравнении пациенток с ранним раком молочной железы общая и безрецидивная выживаемость не зависели от менопаузального статуса. Необходимо проведение рандомизированных исследований для определения эффективности лекарственной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, системная терапия, пременопаузальные и постменопаузальные пациентки, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Беккелдиева Н.Б., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В. и др. Сравнительный анализ показателей выживаемости у пре- и постменопаузальных пациенток с ранним раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):14–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-14-21>

Comparative analysis of survival rates of pre- and postmenopausal patients with early breast cancer

N.B. Bekkeldieva, V.F. Semiglazov, P.V. Krivorotko, V.V. Mortada, A.V. Komyahov, K. Yu. Zernov, S.S. Yereshchenko, T.T. Tabagua, R.S. Pesotskiy, K.S. Nikolaev, Ya.I. Bondarchuk, N.S. Amirov, D.A. Enaldieva, D.G. Ulrikh, V.E. Levchenko, 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 Bekkeldievna Bekkeldieva bekkeldiyeva.n@bk.ru

Introduction. Breast cancer, which occurs in young women, is more often classified as a biologically aggressive subtype (HER2+ and triple negative) compared with postmenopausal patients. At the same time, it is important to know whether age, in itself, determines a less favorable outcome of the disease in young patients.

Aim. To evaluate overall and recurrence-free survival rates in premenopausal and postmenopausal patients who underwent various levels of surgery and received neoadjuvant and adjuvant systemic therapy.

Materials and methods. Of the 3,450 analyzed patients, the final analysis included 265 patients with breast cancer (clinical stage T1–3N0–1M0) who received treatment between 2011 and 2019, who were divided into 2 groups depending on age category, biological tumor subtype, types of neoadjuvant and adjuvant treatment.

Results. Of 265 included patients, 162 (61.1 %) were premenopausal women, 103 (38.9 %) were postmenopausal women. The median follow-up was 5 years. The 5-year overall survival was 96.8 % (95 % confidence interval (CI) 92.6–98.7) in premenopausal patients and 95.1 % (95 % CI 88.5–97.9) in postmenopausal patients. The differences in overall survival estimated using the likelihood ratio test were not statistically significant ($p = 0.927$). The 5-year recurrence-free survival rate was 77.6 % (95 % CI 70.3–83.3) in premenopausal patients and 84.2 % (95 % CI 75.6–90.0) in postmenopausal patients. The differences in disease-free survival estimated using the likelihood ratio test were not statistically significant ($p = 0.253$).

Conclusion. When comparing patients with early breast cancer, overall and relapse-free survival did not depend on menopausal status. It is necessary to conduct randomized trials to determine the effectiveness of drug therapy.

Keywords: breast cancer, systemic therapy, premenopausal and postmenopausal patients, overall survival, recurrence-free survival

For citation: Bekkeldieva N.B., Semiglazov V.F., Krivorotko P.V. et al. Comparative analysis of survival rates of pre- and postmenopausal patients with early breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(1):14–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-14-21>

Введение

Пременопаузальные пациентки с диагнозом рака молочной железы (РМЖ) характеризуются высоким риском фатального исхода заболевания (особенно моложе 40 лет) [1]. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» заболевания, что влияет на его особенности. Пременопаузальные женщины недостаточно представлены в современных исследованиях, оценивающих модели стратификации риска и молекулярные программы, в результате чего молодые пациентки подвергаются риску чрезмерного лечения исключительно по возрастным соображениям. Согласно Базе данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациенток с диагнозом РМЖ увеличилась на 74 % с 1975 по 1979 г. и на 88,5 % с 2010 по 2015 г. в США [2], при этом менее благоприятный исход был продемонстрирован у более молодых пациенток [3]. Н.О. Adami и соавт. (1986) обнаружили, что женщины в возрасте до 45 лет имели худшую выживаемость и более высокий ежегодный риск рецидива по сравнению с женщинами с диагнозом РМЖ в возрасте 45–49 лет [4]. Новые схемы гормональной, цитотоксической и таргетной терапии повысили показатели выживаемости женщин с РМЖ [1, 5], однако самые молодые пациентки в возрасте до 40 лет не включаются в испытания новых препаратов. Возможно, поэтому пациентки в возрасте до 40 лет по-прежнему характеризуются более низкими показателями ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ), специфичной для РМЖ, по сравнению с женщинами среднего возраста [6].

Проспективные исследования, посвященные молодым пациенткам, являются ключом к ответу на многие нерешенные вопросы для обеспечения оптимального ведения. В качестве примера таковых можно привести когортное исследование POSH, проведенное в 127 больницах Великобритании [7], и исследование Helping Ourselves, Helping Others: The Young Women's Breast Cancer Study (НОНО), проведенное в США и Европе. Эти и другие исследования продемонстрировали наличие у молодых пациенток большой доли люминальных В и эстроген-рецептор-отрицательных опухолей (ER–), повышающих риск раннего рецидива и более неблагоприятного долгосрочного исхода.

В этой работе мы представляем ретроспективный анализ результатов лечения пре- и постменопаузальных женщин с различными иммуногистохимическими подтипами РМЖ, завершивших комбинированное и комплексное лечение.

Цель исследования — оценить показатели ОВ и БРВ у пре- и постменопаузальных пациенток, подвергавшихся хирургическому вмешательству различного объема и получивших неoadъювантную и адъювантную системную терапию.

Материалы и методы

Ретроспективный дизайн исследования был использован для сбора данных пациенток, закончивших лечение на базе отделения опухолей молочной железы Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова. В исследование

включали пациенток с клинической стадией T1–3N0–1M0, проходивших лечение в период с 2011 по 2019 г. с диагнозом первично-операбельного РМЖ низкого и высокого риска, которые были распределены на 2 группы в зависимости от возрастной категории и биологического (иммуногистохимического) подтипа опухоли, вида адъювантного лечения. Всем больным по показаниям проведена неoadъювантная системная терапия в зависимости от иммуногистохимического подтипа РМЖ и стадии заболевания, с последующим хирургическим лечением и адъювантной системной терапией. При ER+/HER2– подтипе РМЖ схемы терапии были следующими:

- АС-Т – доксорубин 60 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла, затем паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений;
- FAC – 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до 6 циклов.

Все пациентки с ER+/HER2/neu0 РМЖ после завершения местно-регионарного лечения в адъювантном режиме получали гормонотерапию тамоксифеном или препаратом из группы ингибиторов ароматазы, у пременопаузальных пациенток при II клинической стадии проводилась овариальная супрессия.

Пациентки, имеющие трижды негативный подтип РМЖ (за исключением (с)T1N0M0), получали неoadъювантную химиотерапию по схемам:

- FAC – 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед до 6 циклов;
- АС-ТС – доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2 или 3 нед, 4 цикла, затем паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC6 в/в 1 раз в 3 нед, 4 цикла;

- АС-Т – доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла, затем паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений.

В случае резидуального заболевания пациентки получали капецитабин 2000 мг/м² *per os* 14 дней с перерывом на 7 дней, 6 курсов.

Пациентки с HER+ РМЖ в адъювантном режиме получили таргетную терапию трастузумабом. Пациенток не включали в анализ, если во время лечения у них возникал рецидив или прогрессирование заболевания.

В качестве первичной конечной точки оценивалась 5-летняя ОВ, в качестве вторичной конечной точки – 5-летняя БРВ.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.2.6 (ООО «Статтех», Россия).

Показатели ОВ и БРВ оценивали по методу Каплана–Мейера. Анализ выживаемости проводился также по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Из 3450 проанализированных случаев в окончательный анализ включены 265 пациенток, которые соответствовали критериям включения. Клинико-морфологические характеристики пациенток приведены в табл. 1. В исследуемых группах распределение было следующим: 61,1 % ($n = 162$) составили женщины в пременопаузе, 38,9 % ($n = 103$) – женщины в постменопаузе.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики включенных в исследование пациенток
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients included in the study

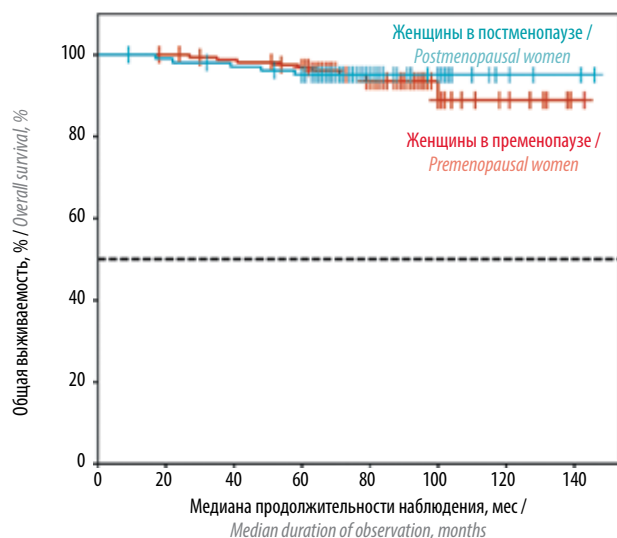
Показатель Parameter	Возрастной статус Age status		p
	Женщины в пременопаузе, n (%) Premenopausal women, n (%)	Женщины в постменопаузе, n (%) Postmenopausal women, n (%)	
Стадия: Stage:			
I	19 (11,7)	4 (3,9)	0,027
II	143 (88,3)	99 (96,1)	
Степень злокачественности: Grade:			
G ₁	6 (3,7)	4 (3,9)	0,012
G ₂	68 (42,0)	62 (60,2)	
G ₃	88 (54,3)	37 (35,9)	

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Возрастной статус Age status		p
	Женщины в пременопаузе, n (%) Premenopausal women, n (%)	Женщины в постменопаузе, n (%) Postmenopausal women, n (%)	
Биологический (иммуногистохимический) подтип опухоли: Biological (immunohistochemical) tumor subtype: ER+/HER2-/Ki-67 ≤25 % ER+/HER2-/Ki-67 >25 % ER+/HER2+ HER2+ трижды негативный triple negative	24 (14,8) 28 (17,3) 35 (21,6) 20 (12,3) 55 (34,0)	22 (21,4) 16 (15,5) 25 (24,3) 23 (22,3) 17 (16,5)	0,012
Операция (% от общего): Operation (% of total): органосохраняющая organ-preserving мастэктомия mastectomy подкожная мастэктомия subcutaneous mastectomy	64 (39,5) 65 (40,1) 33 (20,4)	50 (48,5) 46 (44,7) 7 (6,8)	0,010
Неoadъювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy: AC AC + T AC + T + trastuzumab T AC + Tcarb FEC FDC Tcarb TCH AC + DHP	10 (6,1) 46 (28,4) 23 (14,2) 15 (9,2) 9 (5,5) 11 (6,8) 7 (4,3) 9 (5,5) 5 (3,08) 1 (0,6)	15 (14,5) 22 (21,3) 17 (16,5) 6 (5,8) 4 (3,8) 16 (15,5) 5 (4,8) 2 (1,9) 1 (0,9) 0	0,029
Адъювантная гормональная терапия: Adjuvant hormonal therapy: нет no ингибитор ароматазы aromatase inhibitor тамоксифен tamoxifen	79 (48,8) 18 (11,1) 65 (40,1)	40 (38,8) 32 (31,1) 31 (30,1)	<0,001
Адъювантная химиотерапия: Adjuvant chemotherapy: нет no AC AC + T T капецитабин capecitabine FAC TCarb FDC FDC + паклитаксел FDC + paclitaxel	101 (62,3) 10 (6,2) 11 (6,8) 14 (8,6) 8 (4,9) 11 (6,8) 2 (1,2) 4 (2,5) 1 (0,6)	71 (68,9) 7 (6,8) 1 (1,0) 16 (15,5) 2 (1,9) 6 (5,8) 0 0 0	0,086
Таргетная терапия: Targeted therapy: нет no AC + паклитаксел + трастузумаб AS + paclitaxel + trastuzumab трастузумаб trastuzumab бевацизумаб bevacizumab	108 (66,7) 2 (1,2) 47 (29,0) 5 (3,1)	58 (56,3) 0 34 (33,0) 11 (10,7)	0,034

Окончание табл. 1
End of table 1

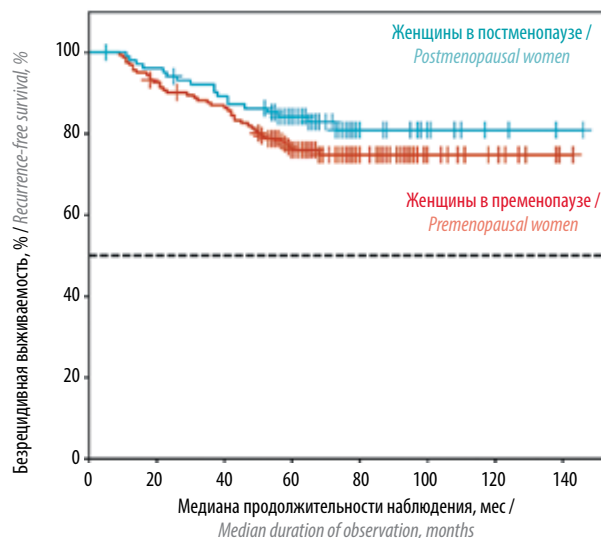
Показатель Parameter	Возрастной статус Age status		p
	Женщины в пременопаузе, n (%) Premenopausal women, n (%)	Женщины в постменопаузе, n (%) Postmenopausal women, n (%)	
Рецидив заболевания: Relapse of the disease:			
нет no	123 (75,9)	84 (81,6)	0,280
да yes	39 (24,1)	19 (18,4)	
Локализация рецидива: Localization of relapse:			
нет no	123 (75,9)	84 (81,6)	0,512
местный рецидив local recurrence	8 (4,9)	3 (2,9)	
отдаленный метастаз distant metastasis	31 (19,1)	16 (15,5)	
Смертность (абс.): Mortality (abs.):			
выжившие survived	154 (95,1)	98 (95,1)	1,000
умершие died	8 (4,9)	5 (4,9)	



Наблюдения /	162	161	157	144	54	18	7	1
Observations	103	101	98	93	35	18	5	2
Цензурировано /	0	1	3	13	100	135	146	152
Censored	0	1	2	5	63	80	93	96
События /	0	0	2	5	8	9	9	9
Events	0	1	3	5	5	5	5	5

Рис. 1. Кривые общей выживаемости по Каплану–Мейеру в зависимости от возрастного статуса

Fig. 1. Kaplan–Meier overall survival curves according to patients' age status



Наблюдения /	162	149	138	98	36	13	7	1
Observations	103	98	90	72	20	8	3	1
Цензурировано /	0	1	2	26	87	110	116	122
Censored	0	1	2	15	65	77	82	84
События /	0	12	22	38	39	39	39	39
Events	0	4	11	16	18	18	18	18

Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости по Каплану–Мейеру в зависимости от возрастного статуса

Fig. 2. Kaplan–Meier recurrence-free survival curves according to patients' age status

Таблица 2. Показатели общей выживаемости

Table 2. Overall survival rates

Время, мес Time, months	Женщины в пременопаузе Premenopausal women		Женщины в постменопаузе Postmenopausal women	
	Общая выживаемость, % Overall survival, %	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Общая выживаемость, % Overall survival, %	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
0	100	100–100	100	100–100
20	100	100–100	99,0	93,2–99,9
40	98,7	95,1–99,7	97,0	91,1–99,0
60	96,8	92,6–98,7	95,1	88,5–97,9

Таблица 3. Показатели безрецидивной выживаемости

Table 3. Recurrence-free survival rates

Время, мес Time, months	Женщины в пременопаузе Premenopausal women		Женщины в постменопаузе Postmenopausal women	
	Безрецидивная выживаемость, % Recurrence-free survival, %	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Безрецидивная выживаемость, % Recurrence-free survival, %	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
0	100	100–100	100	100–100
20	93,2	88,1–96,2	96,1	89,9–98,5
40	86,4	80,0–90,8	89,2	81,3–93,9
60	77,6	70,3–83,3	84,2	75,6–90,0

Средний возраст женщин в пременопаузе составил 42 (28–49) года. У 19 (11,7 %) из 162 пациенток была I клиническая стадия, у 143 (88,3 %) – II клиническая стадия. Органосохраняющая операция выполнена у 64 (39,5 %) пациенток, мастэктомия – у 65 (40,1 %), подкожная мастэктомия – у 33 (20,4 %). У 24 (14,8 %) пациенток был люминальный А подтип РМЖ, у 28 (17,3 %) – люминальный В, у 35 (21,6 %) – ER+/HER2/neu+++, у 20 (12,3 %) – ER–/HER2/neu+++, у 55 (34,0 %) – трижды негативный РМЖ. Медиана наблюдения составила 5 лет.

Средний возраст женщин в постменопаузе составил 56 (50–78) лет. У 4 (3,9 %) из 103 пациенток была I клиническая стадия, у 99 (96,1 %) – II клиническая стадия. Органосохраняющая операция выполнена у 50 (48,5 %) пациенток, мастэктомия – у 46 (44,7 %), подкожная мастэктомия – у 7 (6,8 %). У 22 (21,4 %) пациенток был люминальный А подтип РМЖ, у 16 (15,5 %) – люминальный В, у 25 (24,3 %) – ER+/HER2/neu+++, у 23 (22,3 %) – ER–/HER2/neu+++, у 17 (16,5 %) – трижды негативный РМЖ. Медиана наблюдения составила 5 лет.

Был проведен анализ ОВ у исследуемых в зависимости от возраста. Пятилетняя ОВ составила 96,8 %

(95 % ДИ 92,6–98,7) у пременопаузальных пациенток и 95,1 % (95 % ДИ 88,5–97,9) у постменопаузальных пациенток (рис. 1, табл. 2). Различия в ОВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p = 0,927$). Пятилетняя БРВ составила 77,6 % (95 % ДИ 70,3–83,3) у пременопаузальных пациенток и 84,2 % (95 % ДИ 75,6–90,0) у постменопаузальных пациенток (рис. 2, табл. 3). Различия в БРВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p = 0,253$). Медиана выживаемости не была достигнута ни для одной из конечных точек.

Обсуждение и выводы

Благодаря современным схемам лекарственной терапии ОВ пациентов с диагнозом РМЖ на ранних стадиях составляет до 95,1 %. Несмотря на большое количество исследований эффективности системной терапии, число исследований, посвященных влиянию возрастного статуса на выживаемость, ограничено. Системное лечение РМЖ у пременопаузальных женщин должно основываться на стадии заболевания и биологических характеристиках опухоли, как и у постменопаузальных пациенток [8–16].

Данные о влиянии молодого возраста на онкологические исходы в литературе противоречивы. А.А. Никон и соавт. провели ретроспективное исследование, где медиана продолжительности наблюдения составила 8 лет. В группе пациенток моложе 35 лет отмечены более высокая частота местных рецидивов и меньшая БРВ ($p = 0,03$) по сравнению с пациентками пожилого возраста. В модели пропорциональных рисков, которая включала клинические и связанные с лечением переменные, а также эти патологические особенности, возраст моложе 35 лет оставался значимым предиктором времени до рецидива (относительный риск 1,70), времени до отдаленного рецидива (относительный риск 1,60) и общей

смертности (относительный риск 1,50) [17]. Е. Sbaity и соавт. в 2024 г. опубликовали исследование, в котором анализировались данные 123 пациенток с РМЖ (из них 47 пациенток моложе 40 лет). Результаты показали, что 3-летняя БРВ немного меньше у пациенток молодого возраста, но без достижения статистической значимости (97 % против 98,2 %; $p = 0,621$) [18].

В нашем исследовании при сравнении пациенток с ранним РМЖ ОВ и БРВ не зависели от менопаузального статуса. Необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для определения различия в выживаемости между пре- и постменопаузальными пациентками.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2014. 347 с. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer: Biology, local and systemic treatment. Moscow: Spetsialnoe izdatelstvo medicinskih knig, 2014. 347 p. (In Russ.).
2. Guo F., Kuo Y.-F., Shih Y.C.H. et al. Trends in breast cancer mortality by stage at diagnosis among young women in the United States. *Cancer* 2018;124(17):3500–9. DOI: 10.1002/cncr.31638
3. Partridge A.H., Gelber S., Piccart-Gebhart M.J. et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2692–8. DOI: 10.1200/jco.2012.44.1956
4. Adami H.O., Malker B., Holmberg L. et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315(9):559–63. DOI: 10.1056/nejm198608283150906
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988;319(26):1681–92. DOI: 10.1056/nejm198812293192601
6. Chen H.L., Zhou M.Q., Tian W. et al. Effect of age on breast cancer patient prognoses: A population-based study using the SEER 18 database. *PLoS One* 2016;11(10):e0165409. DOI: 10.1371/journal.pone.0165409
7. Copson E., Eccles B., Maishman T. et al. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: The POSH study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:978–88. DOI: 10.1093/jnci/djt134
8. Peto R., Davies C., Godwin J. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
9. Bradley R., Braybrooke J., Gray R. et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: A meta-analysis of 13,864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2021;22:1139–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00288-6
10. Marklund A., Eloranta S., Wikander I. et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer: a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod* 2020;35:929–38. DOI: 10.1093/humrep/deaa029
11. Marin L., Vitagliano A., Capobianco G. et al. Which is the optimal timing for starting chemoprotection with gonadotropin-releasing hormone agonists after oocyte cryopreservation? Reflections on a critical case of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50:101815. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101815
12. Anderson R.A., Mansi J., Coleman R.E. et al. The utility of anti-Mullerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.001
13. Leonard R.C.F., Adamson D.J.A., Bertelli G. et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: The Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol* 2017;28:1811–6. DOI: 10.1093/annonc/mdx184
14. Lee D.Y., Park Y.H., Lee J.E. et al. Prediction of ovarian function recovery in young breast cancer patients after protection with gonadotropin-releasing hormone agonist during chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171:649–56. DOI: 10.1007/s10549-018-4863-2
15. Nitz U., Gluz O., Clemens M. et al. West German Study PlanB trial: Adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel versus six cycles of docetaxel and cyclophosphamide in HER2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:799–808. DOI: 10.1200/JCO.18.00028
16. 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.).
17. Nixon A.J., Neuberger D., Hayes D.F. et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *JCO* 1994;12(5):888–94. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.5.888
18. Sbaity E., Tamim H., El-Hajj Fuleihan G. et al. Effect of young age (below 40 years) on oncologic outcomes in Lebanese patients with breast cancer: A matched cohort study. *BMC Cancer* 2024;24(1):560. DOI: 10.1186/s12885-024-11910-w

Вклад авторов

Н.Б. Беккелдиева: разработка дизайна исследования, сбор полученных данных, написание статьи;
В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотко, В.В. Мортада, Н.С. Амиров: разработка дизайна исследования, сбор полученных данных;
К.Ю. Зернов, А.В. Комяхов, Р.С. Песоцкий, С.С. Ерещенко, Т.Т. Табагва, К.С. Николаев, Т.Ю. Семиглазова: консультативная помощь;
Я.И. Бондарчук, Д.А. Еналдиева, Д.Г. Ульрих, В.Е. Левченко: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.B. Bekkeldieva: developing the study design, performing data collection, writing the article;
V.F. Semiglazov, P.V. Krivorotko, V.V. Mortada, N.S. Amirov: developing the study design, performing data collection;
K.Yu. Zernov, A.V. Komyahov, R.S. Pesotskiy, S.S. Yereshchenko, T.T. Tabagua, K.S. Nikolaev, T.Yu. Semiglazova: providing consulting the article;
Ya.I. Bondarchuk, D.A. Enaldieva, D.G. Ulrikh, V.E. Levchenko: 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>
В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/00000-0002-2138-3982>
К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>
С.С. Ерещенко / S.S. Yereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>
Т.Т. Табагва / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>
К.С. Николаев / K.S. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>
Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>
Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>
Д.А. Еналдиева / D.A. Enaldieva: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>
Д.Г. Ульрих / D.G. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>
В.Е. Левченко / V.E. Levchenko: <https://orcid.org/0009-0003-6597-376X>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

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 (выписка № 10/281 из протокола внеочередного заседания № 23 от 28.09.2022).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the study was approved by the ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (extract No. 10/281 from the protocol of extraordinary meeting No. 23 dated 28 September 2022).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-22-28>

Возможности препекторальной установки тканевого экспандера на I этапе двухэтапной реконструкции молочной железы при раке

Ю.С. Шатова, Л.Н. Ващенко, Н.А. Шевченко, Е.Н. Черникова, Д.А. Горохова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037
Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Юлиана Сергеевна Шатова shat5@rambler.ru

Введение. Возможности препекторальной установки тканевого экспандера без дополнительного укрытия на I этапе двухэтапной реконструкции после мастэктомии остаются неясными и иногда сомнительными.

Цель исследования – проанализировать непосредственные результаты I этапа двухэтапной реконструкции молочной железы с использованием тканевого экспандера, установленного препекторально без дополнительного укрытия, а именно частоту ранних осложнений (сером, протрузий/экструзий, инфекционных осложнений), а также длительность и качество наполнения экспандера.

Материалы и методы. Исследование носит ретроспективный характер. Использованы данные 70 больных раком молочной железы, которым была выполнена мастэктомия с одномоментной установкой тканевого экспандера: 35 больным препекторально (основная группа) и 35 больным субпекторально (контрольная группа). Критерии включения в исследование: невозможность проведения органосохраняющей операции, наличие показаний и согласия больной для двухэтапной реконструкции. Дополнительные критерии включения в основную группу: выраженность подкожной жировой клетчатки в зоне операции (PINCH-тест $\geq 1,5$ см), отсутствие рубцовых изменений в зоне интереса, адекватная перфузия кожно-жировых лоскутов после мастэктомии. Наполнение физиологическим раствором проходило интраоперационно и каждые последующие 7–14 дней. На момент оценки непосредственных результатов экспандеры были наполнены полностью.

Результаты и выводы. Препекторальное расположение экспандера без дополнительного укрытия не приводит к увеличению частоты развития длительных сером, не увеличивает необходимую длительность дренирования в послеоперационном периоде и не повышает риск потери экспандера ($p > 0,05$). Как абсолютное преимущество установлено более комфортное и быстрое наполнение экспандера до нужного объема в основной группе ($p \leq 0,05$). Таким образом, по предварительным данным, препекторальная установка тканевого экспандера без дополнительного укрытия на I этапе двухэтапной реконструкции молочной железы после мастэктомии у определенной категории пациенток может быть обоснованным вариантом выбора.

Ключевые слова: рак молочной железы, препекторальная реконструкция, двухэтапная реконструкция

Для цитирования: Шатова Ю.С., Ващенко Л.Н., Шевченко Н.А. и др. Возможности препекторальной установки тканевого экспандера на I этапе двухэтапной реконструкции молочной железы при раке. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):22–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-22-28>

Possibilities of prepectoral tissue expander placement at the first stage of two-stage breast reconstruction for cancer

Yu.S. Shatova, L.N. Vaschenko, N.A. Shevchenko, E.N. Chernikova, D.A. Gorokhova

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14-ya liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Yuliana Sergeevna Shatova shat5@rambler.ru

Background. The possibilities of the prepectoral two-stage reconstruction after mastectomy with tissue expanders without using other devices for covering are not clear and sometimes doubtful.

Aim. To analyze the results of the first stage of breast prepectoral reconstruction with tissue expander without using other devices for covering. Namely, the frequency of early complications (seromas, protrusion/extrusion, infection), time for complete implant's filling.

Materials and methods. Retrospective review of 70 breast cancer patients, who underwent mastectomy with immediate breast reconstruction with textured expanders: 35 in prepectoral position (main group) and 35 in subpectoral position (control group). Inclusion criteria: no possibilities for breast-conserving surgery, indications for two-stage reconstruction and patient's agreement. Extra criteria for the main group: rather good thickness of subcutaneous fat (PINCH-test ≥ 1.5 cm), no scars in operation region, good perfusion of flaps after mastectomy. Expansion with saline were in operation room firstly following it each 7–14 days. All expanders have been filled to the moment of direct results were estimated.

Results and conclusion. Prepectoral position of tissue expander without using other devices for covering don't rise the long-term seroma frequency, necessary time of postoperative drainage and expander loss risk ($p > 0.05$). More comfortable and fast expander expansion to required volume in main group was the clear profit ($p \leq 0.05$). Thus, according to our preliminary results prepectoral implantation of tissue expander without using other devices for covering in two-stage breast reconstruction after mastectomy can be the adequate choice in some patients.

Keywords: breast cancer, prepectoral reconstruction, two-stage reconstruction

For citation: Shatova Yu.S., Vashchenko L.N., Shevchenko N.A. et al. Possibilities of prepectoral tissue expander placement at the first stage of two-stage breast reconstruction for cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(1):22–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-22-28>

Введение

Препекторальная установка эндопротеза молочной железы при подкожной мастэктомии (МЭ) с одномоментной реконструкцией находит все более широкое распространение в практике ввиду несомненных преимуществ, таких как менее выраженный болевой синдром благодаря отсутствию травматизации большой грудной мышцы, меньшая длительность реабилитационного периода, отсутствие анимации, лучшие эстетические результаты. Однако возможности препекторальной установки тканевого экспандера на I этапе двухэтапной реконструкции после МЭ остаются неясными и иногда сомнительными ввиду агрессивного воздействия на кожные лоскуты при экспансии. Опыт зарубежных коллег — и американских, и европейских, и азиатских — сложно экстраполировать на отечественную практику ввиду практически повсеместного использования ими дополнительного укрытия экспандера ацеллюлярным дермальным матриксом (АДМ) или синтетическими сетками при препекторальной его установке [1]. Тем не менее заявленные ими преимущества именно такого способа расположения экспандера заслуживают пристального внимания и по сути своей абсолютно логичны. Кожные лоскуты более растяжимы по сравнению с кожно-мышечными, что позволяет интраоперационно наполнить экспандер большим объемом физраствора при препекторальной его установке [2–5]. При каждом последующем наполнении разовые объемы вливания также можно увеличить, в том числе и за счет снижения уровня болевого синдрома и степени дискомфорта, которые испытывает пациентка [5, 6]. Оба обстоятельства приводят к более быстрому наполнению экспандера, сокращению числа визитов в клинику, своевременному началу адъювантного специального лечения [5]. Некоторые

авторы отмечают лучший заключительный эстетический результат при препекторальной установке экспандера у пациенток, нуждающихся в проведении адъювантной лучевой терапии [2], и большую удовлетворенность пациенток результатом в целом [7]. Заявленные авторами недостатки способа, такие как необходимость более длительного сохранения послеоперационных дренажей [2], увеличение частоты развития длительных сером [2, 3, 6–8] и инфекционных осложнений [9, 10], дискуссионны, так как могут быть вызваны именно дополнительным укрытием экспандера АДМ или синтетическими материалами, а не именно препекторальной установкой экспандера. И собственный опыт, и опыт коллег свидетельствуют в пользу этого предположения [11, 12], а ряд данных подтверждают отсутствие какого-либо преимущества от дополнительного укрытия экспандера, в частности АДМ. Тем не менее результатов применения такого способа опубликовано немного [13–15]. Учитывая все вышеизложенное, мы сочли необходимым проанализировать результаты собственного опыта препекторальной установки тканевого экспандера на I этапе двухэтапной реконструкции молочной железы.

Цель исследования — проанализировать непосредственные результаты I этапа двухэтапной реконструкции молочной железы с использованием тканевого экспандера, установленного препекторально, а именно частоту ранних осложнений (сером, протрузий/экструзий, инфекционных осложнений), а также длительность и качество наполнения экспандера.

Материалы и методы

Исследование носит ретроспективный характер. Материалом для исследования послужили данные о 70 больных, которым в рамках комплексного лечения

была выполнена МЭ с одномоментной установкой тканевого экспандера на I этапе реконструкции молочной железы: 35 больным препекторально (основная группа) и 35 больным субпекторально (контрольная группа). Критерии включения в исследование: невозможность проведения органосохраняющей операции, наличие показаний и согласия больных для двухэтапной реконструкции. Дополнительными критериями включения в основную группу были выраженность подкожной жировой клетчатки в зоне операции (PINCH-тест $\geq 1,5$ см), отсутствие рубцовых изменений в зоне интереса, в том числе ятрогенного характера, адекватная перфузия кожно-жировых лоскутов после мастэктомии. Характеристика групп по проводимому неоадьювантному и адьювантному лечению, а также по возрасту и индексу массы тела представлена в табл. 1.

Мы не учитывали степень распространенности опухолевого процесса и биологический подтип опухоли, так как, по нашему мнению, это не влияет непосредственно на результаты хирургического лечения. Группы были сопоставимы по основным параметрам. Оценка перфузии кожно-жировых лоскутов проводилась клинически и методом ISG. Наполнение физиологическим раствором как в основной, так и в контрольной группах проходило интраоперационно и последующие каждые 7–14 дней. У всех пациенток на момент оценки непосредственных результатов экспандеры были наполнены полностью, а также было завершено все необходимое адьювантное лечение, включая лучевую терапию. Медиана продолжительности наблюдения в основной группе составила 12,1 мес, в контрольной — 34,6 мес. Различия обусловлены эволюцией рекон-

структивных методик в целом, выражающейся в переходе от субпекторальной установки экспандера/имплантата к препекторальной.

Результаты

В ходе данного исследования мы оценивали только непосредственные результаты I этапа реконструкции, а именно установки экспандера. Полученные нами результаты во многом были схожи с данными литературы (табл. 2). Действительно, препекторальное расположение экспандера непосредственно под кожно-жировыми лоскутами позволило уже интраоперационно ввести больший объем физраствора. Более того, при последующих наполнениях пациентки испытывали меньшие болевой синдром и чувство дискомфорта при экспансии, что позволило увеличить объем разового вливания, быстрее наполнить экспандеры полностью и сократить количество визитов в клинику. При этом необходимая длительность послеоперационного дренирования была одинакова в обеих группах. Непосредственные результаты представлены в табл. 2.

На момент оценки результатов II этап реконструкции (замена тканевого экспандера на эндопротез) был выполнен 12 и 25 пациенткам основной и контрольной группы соответственно. При этом в основной группе замена кармана с препекторального на субпекторальный не потребовалась ни в одном случае. Разница была обусловлена сроками первой операции, а не осложнениями, так как пациентки контрольной группы относились к более раннему периоду. Вынужденное удаление экспандера было выполнено

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Table 1. Clinical characteristics of the groups

Показатель Parameter	Основная группа (n = 35) Main group (n = 35)	Контрольная группа (n = 35) Control group (n = 35)	p
Возраст, лет Age, years	45,3	45,4	>0,1
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	24,4	26,8	>0,05
Неоадьювантная полихимиотерапия, n (%) Neoadjuvant polychemotherapy, n (%)	11 (31,4)	13 (37,1)	>0,1
Неоадьювантная гормональная терапия, n (%) Neoadjuvant hormonal therapy, n (%)	3 (8,6)	0	>0,05
Адьювантная лучевая терапия, n (%) Adjuvant radiotherapy, n (%)	18 (51,4)	15 (42,9)	>0,05
Адьювантная полихимиотерапия, n (%) Adjuvant polychemotherapy, n (%)	11 (31,4)	11 (31,4)	>0,1
Адьювантная гормональная терапия, n (%) Adjuvant hormonal therapy, n (%)	32 (91,4)	31 (88,6)	>0,1

4 пациенткам контрольной группы по разным причинам. У 1 пациентки через год после установки экспандера на фоне проведения таргетной терапии возник локальный рецидив, что повлекло за собой удаление экспандера и кожного чехла. У 1 пациентки через полгода после завершения лучевой терапии «на экспандере» развилась капсулярная контрактура IV степени по Беккеру с выраженным болевым синдромом. По желанию пациентки экспандер был удален. Также у 2 пациенток произошла протрузия экспандеров на фоне длительной серомы. Структура осложнений представлена в табл. 3.

Клинический случай

Пациентка М., 48 лет. Состояние после неoadъювантной полихимиотерапии и таргетной терапии. Выполнена МЭ с одномоментной установкой текстурированного экспандера 650 cc препекторально с интраоперационным наполнением в объеме 150 мл. Последующие наполнения проводились каждую неделю по 100 мл. Адъювантная лучевая терапия начата через 46 дней после установки экспандера и проведена в полном объеме без выраженных осложнений. В последующем после завершения адъювантной таргетной терапии через год после установки экспандера выполнена замена на текстурированный имплантат 440 cc. Представлены фото больной исходно, после завершения лучевой терапии с полностью наполненным экспандером и перед II этапом реконструкции (рис. 1).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали безопасность препекторальной установки экспандера на I этапе двухэтапной реконструкции молочной железы после МЭ у определенной категории больных. Конечно, относительно небольшие объем выборки и длительность наблюдения не позволяют окончательно

сформулировать критерии отбора больных для проведения подобного варианта вмешательства, определить возможные риски отдаленных осложнений и стабильность эстетического результата. Тем не менее можно сказать, что само по себе препекторальное расположение экспандера не приводит к повышению частоты развития длительных сером, не увеличивает необходимую длительность дренирования в послеоперационном периоде и не повышает риск потери экспандера. Наши данные полностью совпадают с мнениями других авторов [8, 16, 17]. Абсолютным преимуществом является, как нам кажется, более комфортное и быстрое наполнение экспандера до нужного объема, что позволяет снизить нагрузку, в том числе финансовую, на пациенток и клинику, своевременно начать специальное лечение, сократить продолжительность лечения и реабилитации в целом. Кроме того, препекторальное расположение экспандера обеспечивает более равномерное давление на кожно-жировые лоскуты, снижает риск диспозиции экспандера, формирует более естественный медиальный контур кожного чехла. Остается открытым вопрос о дополнительном укрытии экспандера. Мнения хирургов зачастую диаметрально противоположны. Конечно, укрытие АДМ, сетчатыми имплантатами или другими материалами обеспечивает экспандеру дополнительную поддержку, снижая давление на кожно-жировые лоскуты. Также остаются опасения о возможном повышении частоты развития капсулярных контрактур без использования дополнительного укрытия [18]. Но и наш опыт, и опыт других хирургов, в том числе и отечественной школы [19], позволяет констатировать, что в ряде случаев установка экспандера препекторально без какого-либо укрытия безопасна и оправдана, а проблема формирования капсулярной контрактуры, по всей вероятности, намного сложнее [20]. Перспективными направлениями дальнейших исследований, на наш взгляд, являются оценка риска развития капсулярных



Рис. 1. Пациентка М., 48 лет. Проведены курсы неoadъювантной полихимиотерапии и таргетная терапия, мастэктомия с установкой текстурированного экспандера 650 cc препекторально, адъювантная лучевая терапия, адъювантная таргетная терапия

Fig. 1. Patient M., 48 years old. Courses of neoadjuvant polychemotherapy and targeted therapy, mastectomy with installation of a textured expander 650 cc prepectorally, adjuvant radiotherapy, adjuvant targeted therapy were performed

Таблица 2. Непосредственные результаты

Table 2. Immediate results

Показатель Parameter	Основная группа (n = 35) Main group (n = 35)	Контрольная группа (n = 35) Control group (n = 35)	p
Средний объем экспандера, cc Average volume of expander, cc	650	576	>0,05
Средний объем наполнения интраоперационно, мл Average intraoperative filling volume, ml	145	80	≤0,05
Средний объем каждого наполнения, мл Average volume of each filling, ml	100	75	≤0,05
Длительность активного дренирования, сут Duration of active drainage, days	11,3	10,6	>0,05
Второй этап реконструкции выполнен, n (%) The second stage of reconstruction is completed, n (%)	12 (34,3)	25 (71,4)	≤0,05 $\chi^2 = 2,52$, p = 0,1124
Средний объем установленного имплантата, cc Average volume of installed implant, cc	430	353	>0,05
Полностью наполненный экспандер, n (%) Fully filled expander, n (%)	23 (65,7)	10 (28,6)	≤0,05 $\chi^2 = 4,73$, p = 0,0296
Удаление экспандера, n (%) Expander removal, n (%)	0	4 (11,4)	≤0,05 $\chi^2 = 3,79$, p = 0,0514

Таблица 3. Структура осложнений, n (%)

Table 3. Structure of complications, n (%)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 35) Main group (n = 35)	Контрольная группа (n = 35) Control group (n = 35)	p
Гематома Hematoma	0	0	—
Серома Seroma	6 (17,1)	5 (14,3)	>0,05
Протрузия Protrusion	0	2 (5,7)	>0,05
Ишемия лоскутов Ischemia of flaps	0	0	—
Инфекционные осложнения Infectious complications	1 (2,9)	1 (2,9)	>0,05
Капсулярная контрактура Capsular contracture	0	1 (2,9)	>0,05

контрактур при длительном наблюдении, изучение целесообразности инструментальной интраоперационной оценки перфузии кожно-жировых лоскутов дополнительно к визуальным данным для выбора способа установки экспандера, более четкое и достоверное

определение показаний и противопоказаний для данной хирургической опции, влияние способа установки на результаты лучевой терапии, а также возможность использования экспандеров не только с текстурированной поверхностью, но и с гладкой.

Выводы

По предварительным данным, препекторальная установка тканевого экспандера на I этапе двухэтапной реконструкции молочной железы после МЭ у определенной категории пациенток может быть обоснованным вариантом выбора, не увеличивающим частоту

и выраженность осложнений, но обладающим рядом преимуществ по сравнению с субпекторальной установкой. Однако для более четкого понимания целесообразности и безопасности использования именно такого варианта реконструкции в каждом клиническом случае необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nahabedian M.Y., Jacobson S.R. Two-stage prepectoral breast reconstruction. *Gland Surg* 2019;8(1):43–52. DOI: 10.21037/gs.2018.09.04
- Haddock N.T., Kadakia Y., Liu Y. et al. Prepectoral *versus* subpectoral tissue expander breast reconstruction: A historically controlled, propensity score-matched comparison of perioperative outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2021;148(1):1–9. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008013
- Nahabedian M.Y., Cocilovo C. Two-stage prosthetic breast reconstruction: A comparison between prepectoral and partial subpectoral techniques. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(6S):22S–30S.
- Asaad M., Yu J.Z., Tran J. et al. Surgical and patient-reported outcomes of 694 two-stage prepectoral *versus* subpectoral breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 2023;152(4S):43S–54S.
- Zhu L., Mohan A.T., Abdelsattar J.M. et al. Comparison of subcutaneous *versus* submuscular expander placement in the first stage of immediate breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:e77–86.
- Nelson J.A., Shamsunder M.G., Vorstenbosch J. et al. Prepectoral and subpectoral tissue expander-based breast reconstruction: A propensity-matched analysis of 90-day clinical and health-related quality-of-life outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2022;149(4):607e–16e.
- Walia G.S., Aston J., Bello R. et al. Prepectoral *versus* subpectoral tissue expander placement: A clinical and quality of life outcomes study. *Plast Reconstr Surg* 2018;6(4):e1731.
- Bettinger L., Waters L., Reese S. et al. Comparative study of prepectoral and subpectoral expander-based breast reconstruction and Clavien IIB score outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2017;5(7):e1433.
- Soni S., Le N., Buller M. et al. Complication profile of total submuscular *versus* prepectoral tissue expander placement: A retrospective cohort study. *Ann Plast Surg* 2022;88(5):S439–42.
- Hung Y.C., McCarthy J.T., Park B.C. et al. Comparison of complication rates between subpectoral vs prepectoral techniques in prosthetic breast reconstruction. *Aesthet Surg J* 2023; 13;43(11):1285–92.
- Chopra S., Al-Ishaq Z., Vidya R. The journey of prepectoral breast reconstruction through time. *World J Plast Surg* 2021;10(2):3–13. DOI: 10.29252/wjps.10.2.3
- Шатова Ю.С., Ващенко Л.Н., Шевченко Н.А., Черникова Е.Н. Применение полипропиленовых сеток с титановым покрытием в реконструктивной хирургии молочной железы: обзор литературы и собственный опыт. *Главный врач Юга России* 2021;79(4):23–7. Shatova Yu.S., Vaschenko L.N., Shevchenko N.A., Chernikova E.N. Use of titanium-coated polypropylene meshes in reconstructive surgery: literature review and own experience. Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia 2021;79(4):23–7. (In Russ.).
- Salibian A.H., Harness J.K., Mowlds D.S. Staged suprapectoral expander/implant reconstruction without acellular dermal matrix following nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:30–9.
- Pires G., Marquez J., Memmott S. et al. An evaluation of early complications after prepectoral tissue expander placement in first-stage breast reconstruction with and without acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg* 2024;153(6):1221–9. DOI: 10.1097/PRS.0000000000010801
- Plotsker E.L., Graziano F.D., Rubenstein R.N. et al. Early complications in prepectoral breast reconstructions with and without acellular dermal matrix: A preliminary analysis of outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2024;153(4):786–93. DOI: 10.1097/PRS.0000000000010712
- Elder E., Fasola C., Clavin N. et al. Anatomic location of tissue expander placement is not associated with delay in adjuvant therapy in women with breast cancer. *Ann Plast Surg* 2023;91(6):679–85.
- Nolan I.T., Farajzadeh M.M., Boyd C.J. et al. Do we need acellular dermal matrix in prepectoral breast reconstruction? A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2023;86:251–60.
- Salzberg C.A., Ashikari A.Y., Berry C. et al. Acellular dermal matrix-assisted direct-to-implant breast reconstruction and capsular contracture: A 13-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:329–37.
- Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Опыт выполнения препекторальной реконструкции при раке молочной железы. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2023;7(6):366–71. Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Experience in performing prepectoral reconstruction in breast cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review* 2023;7(6):366–71. (In Russ.).
- Кит О.И., Мантурова Н.Е., Пржедецкая В.Ю. и др. Некоторые особенности клеточного иммунитета при алломаммопластических операциях у больных раком молочной железы. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина* 2022;(1):22–31. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202201122 Kit O.I., Manturova N.E., Przhedetskaya V.Yu. et al. Some features of cellular immunity in allomamoplasty operations in patients with breast cancer. *Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina = Plastic Surgery and Aesthetic Medicine* 2022;(1):22–31. (In Russ.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia202201122

Вклад авторов

Ю.С. Шатова, Л.Н. Вашенко, Н.А. Шевченко, Е.Н. Черникова, Д.А. Горохова: разработка дизайна исследования, сбор и статистическая обработка данных, обзор литературы по теме исследования, написание статьи.

Authors' contributions

Yu.S. Shatova, L.N. Vashchenko, N.A. Shevchenko, E.N. Chernikova, D.A. Gorokhova: development of the study design, collection and statistical processing of data, review of literature on the research topic, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Шатова / Yu.S. Shatova: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>

Л.Н. Вашенко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1610-0826>

Н.А. Шевченко / N.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0003-2616-0953>

Е.Н. Черникова / E.N. Chernikova: <https://orcid.org/0000-0002-8215-7209>

Д.А. Горохова / E.N. Chernikova: <https://orcid.org/0009-0005-6350-4761>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the study was approved by the ethics committee of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-29-43>

Современные возможности хирургического лечения доброкачественных новообразований молочных желез при наличии птоза: сравнительный анализ и отдаленные результаты

Р.М. Шабает¹, И.В. Колядина^{1, 2}, Д.А. Благовестнов¹, П.М. Староконь³

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

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

³филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 107392 Москва, ул. Малая Черкизовская, 7

Контакты: Рамис Маратович Шабает kampramis@mail.ru

Цель исследования – оценка эффективности нового способа удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом в сравнении с двусторонней секторальной резекцией молочных желез.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование с включением 154 пациенток с доброкачественными новообразованиями молочных желез, находившихся на лечении с 2022 по 2024 г. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от характера выполненной операции: в группу I включено 78 женщин с удалением множественных новообразований молочных желез через единый оперативный доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом, в группу II – 76 пациенток с двусторонней секторальной резекцией молочных желез. Проведен сравнительный анализ данных видов хирургического лечения доброкачественных новообразований молочных желез, оценены показатели качества жизни пациенток до операции и спустя год после хирургического лечения.

Результаты. При сравнении раннего послеоперационного периода не выявлено значимых различий между новым способом удаления множественных новообразований через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом и двусторонней резекцией молочных желез по показателям числа койко-дней, болевого синдрома и чувствительности сосково-ареолярного комплекса. Проведение оперативного лечения с одномоментной коррекцией птоза позволило у всех пациенток достичь хорошего долгосрочного эстетического результата, избежать асимметрии, грубой деформации со стороны молочных желез, в то время как в группе II эстетические дефекты после операции имели 71 % пациенток, $p < 0,001$. Оценка психического компонента качества жизни спустя год после операции показала значимое преимущество выполнения хирургического лечения в группе I по сравнению с таковым показателем в группе II, $p < 0,001$, что, вероятно всего, связано с удалением множественных новообразований молочных желез с одномоментным устранением птоза молочных желез, что положительно отразилось на психоэмоциональном состоянии и качестве жизни женщин.

Выводы. Полученные нами результаты доказывают высокую эффективность и преимущество нового хирургического способа удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом в отношении непосредственных хирургических и долгосрочных эстетических результатов и улучшения качества жизни пациенток.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочных желез, двусторонняя секторальная резекция молочных желез, птоз молочных желез II–III степени, способ удаления новообразований молочной железы с одномоментной коррекцией птоза, психический компонент качества жизни

Для цитирования: Шабает Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А., Староконь П.М. Современные возможности хирургического лечения доброкачественных новообразований молочных желез при наличии птоза: сравнительный анализ и отдаленные результаты. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):29–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-29-43>

Modern possibilities of surgical treatment of benign breast tumors with ptosis: comparative analysis and long-term outcomes

R.M. Shabaev¹, I.V. Kolyadina^{1, 2}, D.A. Blagovestnov¹, P.M. Starokon³

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

²V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

³Branch of S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 7 Malaya Cherkizovskaya St., Moscow 107392, Russia

Contacts: Ramis Maratovich Shabaev kampramis@mail.ru

Aim. To evaluate the effectiveness of a new method for removing multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis using a hemispherical glandular flap in comparison with bilateral sectoral resection of the mammary glands.

Materials and methods. A prospective observational study was conducted involving 154 patients with benign breast tumors who were treated from 2022 to 2024. The patients were divided into two groups depending on the type of surgery performed: group I included 78 women with removal of multiple breast tumors through a single surgical access with subsequent correction of ptosis using a hemispherical glandular flap, group II included 76 patients with bilateral sectoral resection of the mammary glands. A comparative analysis of these types of surgical treatment of benign breast tumors was performed, and the quality of life of the patients before surgery and one year after surgical treatment were assessed.

Results. When comparing the early postoperative period, no significant differences were found between the new method of removing multiple breast tumors through a single surgical access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap and bilateral resection of the mammary glands in terms of the number of hospital days, pain syndrome and sensitivity of the nipple-areolar complex. Carrying out surgical treatment with one-stage correction of ptosis allowed all patients to achieve a good long-term aesthetic result, avoid asymmetry, gross deformation of the mammary glands, while in group 2, 71 % of patients had aesthetic defects after surgery, $p < 0.001$. Evaluation of the mental component of quality of life one year after surgery showed a significant advantage of performing surgical treatment in group 1 compared to that in group 2, $p < 0.001$, which is most likely due to the removal of multiple breast tumors with simultaneous elimination of mammary ptosis, which had a positive effect on the psychoemotional state and quality of life of women.

Conclusion. Our results prove the high efficiency and advantage of a new surgical method for removing multiple benign breast tumors through a single approach with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap in terms of immediate surgical and long-term aesthetic results and improving the quality of life of patients.

Keywords: benign breast diseases, bilateral sectoral resection of the mammary glands, mammary ptosis grade II–III, method for removing breast tumors with simultaneous correction of ptosis, mental component of quality of life

For citation: Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Modern possibilities of surgical treatment of benign breast tumors with ptosis: comparative analysis and long-term outcomes. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):29–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-29-43>

Введение

Молочные железы (МЖ) — важный репродуктивный орган, развитие и функционирование которого находится под непрерывным контролем эндокринной системы [1]. Ткань МЖ является мишенью для половых гормонов, пролактина, соматотропного и плацентарных гормонов, а также гормонов других эндокринных желез, которые принимают активное участие в формировании и развитии МЖ не только в пубертатном периоде, но и на протяжении всей жизни: в репродуктивном возрасте, во время беременности и лактации, а также в периоде постменопаузы [2]. Дисгормональные изменения в половой сфере, заболевания нервной системы, болезни печени, надпочечников и щитовидной железы, а также патология репродуктивных органов могут привести к развитию доброкачественной дисплазии (фиброзно-кистозной

болезни), симптомы которой значимо снижают качество жизни женщины, а появление пролиферации и атипии — существенно увеличивают риск развития рака молочной железы [3]. По определению Всемирной организации здравоохранения (1984), доброкачественная дисплазия молочных желез, или доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ), представляет собой комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера [1–3]. Такое широкое понятие ДЗМЖ и определяет весь спектр применяемых консервативных и хирургических подходов к терапии данного симптомокомплекса [1–3].

Хирургическое лечение при ДЗМЖ является наиболее радикальным методом, поскольку в конечном результате радикально удаляется вся зона патологически измененной ткани МЖ. За длительное время изучения проблемы определены четкие показания к хирургическому лечению ДЗМЖ: наличие по данным биопсии МЖ атипической протоковой или дольковой гиперплазии, долькового рака *in situ*, радиального рубца с атипией. Вопрос о хирургическом лечении ДЗМЖ стоит также при наличии кисты МЖ с пристеночными разрастаниями, выраженной пролиферации или атипии эпителия выстилки кисты по данным цитологического или гистологического исследования, а также геморрагического содержимого кисты [4–10]. Диагностический алгоритм может завершиться хирургическим лечением у пациенток с односторонними персистирующими выделениями серозно-геморрагического или геморрагического характера из протоков соска, а также при наличии сгруппированных микрокальцинатов в МЖ при отрицательном результате предшествующей стереотаксической биопсии [9]. При этом наиболее распространенным оперативным вмешательством при ДЗМЖ является секторальная резекция МЖ, в ходе которой удаляется фрагмент (сектор) ткани МЖ с включением доброкачественного новообразования. Несмотря на простоту данного хирургического вмешательства, нередко негативные послеоперационные изменения в виде асимметрии МЖ, деформации контуров, западения железистой ткани, развития гипертрофических рубцов. Наличие птоза МЖ разной степени выраженности снижает возможности сохранения оптимального эстетического вида МЖ после секторальной резекции [11]. Наиболее частыми причинами развития птоза МЖ являются возрастные изменения и естественная инволюция МЖ после окончания лактации, что в совокупности с наличием доброкачественной патологии диктует необходимость выбора более широких хирургических доступов с возможностью одномоментной коррекции формы МЖ для достижения оптимального послеоперационного эстетического результата, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования — разработка нового способа удаления множественных доброкачественных новообразований МЖ через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом и оценка отдаленных результатов после его применения по сравнению с двусторонней секторальной резекцией МЖ.

Материалы и методы

В наше проспективное наблюдательное исследование были включены 154 женщины с ДЗМЖ, перенесшие в период с 2022 по 2024 г. хирургическое лечение по поводу множественных ДЗМЖ. Все пациентки

были трудоспособного возраста, прошли комплексное физикальное и инструментальное обследование в многопрофильном лечебно-профилактическом отделении г. Голицыно. Инструментальная диагностика включала рентгеновскую маммографию и ультразвуковое исследование МЖ; при несоответствии их результатов выполнялась магнитно-резонансная томография МЖ с внутривенным контрастированием. Всем пациенткам выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия доброкачественных новообразований под ультразвуковой навигацией с последующим цитологическим исследованием полученного материала или core-биопсия с гистологической верификацией; у всех пациенток были исключены злокачественные новообразования МЖ. После оперативного лечения 1 раз в 3 мес проводились контрольные осмотры с ультразвуковым исследованием МЖ; все инструментальные исследования проводились строго с 6-го по 9-й день менструального цикла.

Доброкачественные заболевания МЖ у наших пациенток включали фибroadеномы, кисты, внутрипротоковые папилломы, кисты МЖ с пролиферацией эпителия, множественные кисты МЖ диаметром >2,0 см, рецидив кисты после ее опорожнения, а также наличие пристеночного компонента в кисте или кальцинатов в проекции новообразований МЖ, листовидную опухоль. Обязательным условием включения в исследование было наличие птоза МЖ II–III степени.

Все пациентки были разделены на 2 группы, в зависимости от вариантов оперативного лечения ДЗМЖ. В группу I вошли 78 пациенток, которым выполнялось удаление множественных новообразований МЖ через единый оперативный доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом. Данный способ хирургического лечения ДЗМЖ нами использовался впервые. В группу II вошли 76 пациенток, которым проводилось удаление множественных новообразований МЖ путем выполнения двусторонней секторальной резекции МЖ в виде удаления единым блоком фрагмента железистой ткани с новообразованиями в пределах здоровых тканей МЖ.

Задачами нашего нового способа лечения явились создание возможности удаления доброкачественных новообразований МЖ через единый доступ, оптимизация ремоделирования МЖ с долгосрочным сохранением наполнения верхнего контура без использования силиконового имплантата, сохранение лактирующей функции МЖ, адекватной нейроваскуляризации сосково-ареолярного комплекса (САК).

Разработанный нами способ удаления множественных новообразований МЖ через единый оперативный доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом осуществляется следующим образом:

1. Перед операцией в положении стоя проводятся фотофиксация исходного состояния МЖ в 5 стандартных положениях, предоперационная разметка. С помощью ультразвукового аппарата в положении лежа на спине с отведенной верхней конечностью под углом 90° по отношению к туловищу выполняется визуализация расположения доброкачественных новообразований МЖ. В положении стоя определяются и отмечаются верхняя граница железистой ткани МЖ и вертикальный меридиан. Новое место ареолы определяется путем установки указательного пальца в субмаммарной складке и отметки проекции его кончика на передней поверхности МЖ по ходу оси МЖ. С использованием маневра Lejour отмечаются вертикальные границы редукции кожных лоскутов МЖ, составляющие длину 11–12 см. Соответственно определяются границы деэпидермизации нижнецентральной дермоглангулярной питающей ножки. Далее размечаются границы мобилизации полусферического глангулярного лоскута, а также границы ретромаммарной мобилизации верхнего дермоглангулярного лоскута (рис. 1).
2. Интраоперационно в пределах размеченных границ острым способом проводится деэпидермизация и выкраивание нижнецентральной дермоглангулярной питающей ножки с сохранением САК диаметром 4,5–5,0 см. Далее поэтапно выполняются подкожная диссекция кожно-жировых лоскутов и удаление ранее размеченных множественных

доброкачественных новообразований МЖ через единый доступ. Выкраивается полусферический глангулярный лоскут, который мобилизуется по верхней полуокружности на уровне II–III межреберья от фасции большой грудной мышцы ретромаммарно с сохранением горизонтальной фиброзной септы, медиальной и латеральной связок, располагающихся на уровне IV межреберья. Далее проводится мобилизация верхнего дермоглангулярного лоскута МЖ на 2–4 см выше ранее размеченной границы верхнего контура в ретромаммарном пространстве от большой грудной мышцы краниально, краниолатерально и краниомедиально. Затем накладывается первый ряд узловых нерассасывающихся швов между верхним краем полусферического глангулярного лоскута и фасцией большой грудной мышцы, при этом 1-й шов располагается на уровне пересечения оси МЖ и II межреберья, 2-й и 3-й швы располагаются на расстоянии 2 см от первого латерально и медиально на уровне II межреберья, 4-й и 5-й швы – на расстоянии 2 см от предыдущих швов на уровне III межреберья. Вторым рядом узловых нерассасывающихся швов фиксируется нижнецентральная дермоглангулярная питающая ножка к фасции грудных мышц на уровне IV межреберья, при этом проводится ее пликация без нарушения кровоснабжения полусферического глангулярного лоскута. Далее после тщательного гемостаза выполняется послойное ушивание вертикального и горизонтального

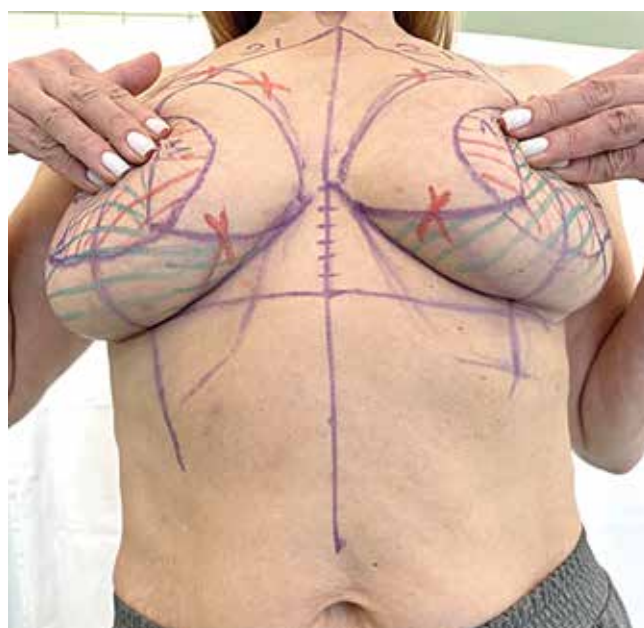
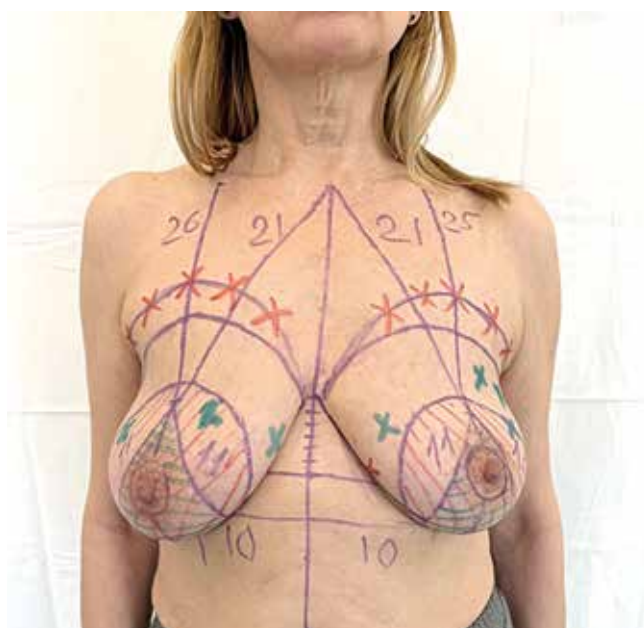


Рис. 1. Предоперационная разметка способа удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим глангулярным лоскутом

Fig. 1. Preoperative marking of the method of removing multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap

фрагментов операционной раны, циркулярным маркером размечается новая позиция САК, САК фиксируется узловыми, длительно рассасывающимися швами, завершающим накладывается внутрикожный шов по типу «Т-инверс» в комбинации с циркумареоларным швом. На операционную рану накладываются спиртовые повязки (рис. 2).

В послеоперационном периоде пациентка носит специальное компрессионное белье в течение 1,5–2,0 мес, снятия швов не требуется. С помощью ультразвукового исследования операционной области в динамике контролируется наличие сером, и, при необходимости, проводится их эвакуация.

До операции и через 1 год после ее выполнения была проведена оценка качества жизни (КЖ) с помощью опросника MOS SF-36 (русскоязычная версия) с включением 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий КЖ [12, 13]. Все опросники MOS SF-36 пациентки заполняли самостоятельно.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 27 (IBM Corporation, США). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался *t*-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных

результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2021.

Результаты

Все пациентки, включенные в исследование, были репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток в группе I составил $43,3 \pm 0,9$ года, в группе II – $39,2 \pm 0,8$ года, $p < 0,001$. Ключевыми жалобами женщин были наличие новообразований МЖ и наличие птоза МЖ II–III степени. У всех пациенток доброкачественные новообразования были обнаружены в обеих МЖ.

Распределение доброкачественных новообразований наглядно представлено в табл. 1. Как видно из представленных данных, в обеих группах преобладали женщины с фиброаденоматозом, внутрипротоковыми папилломами и множественными кистами. Реже всего (7,7 % в группе I, 3,9 % в группе II) пациентки имели листовидные опухоли в сочетании с кистами МЖ (табл. 1).

В группе I ($n = 78$) длительность пребывания в лечебно-профилактическом учреждении составила $7,1 \pm 0,3$ койко-дня, продолжительность операции (двусторонней секторальной резекции с одномоментной коррекцией птоза МЖ glandулярным лоскутом) – $116,3 \pm 15,2$ мин. В раннем послеоперационном периоде у 21 (26,9 %) пациентки отмечена субфебрильная гипертермия, которая купировалась введением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

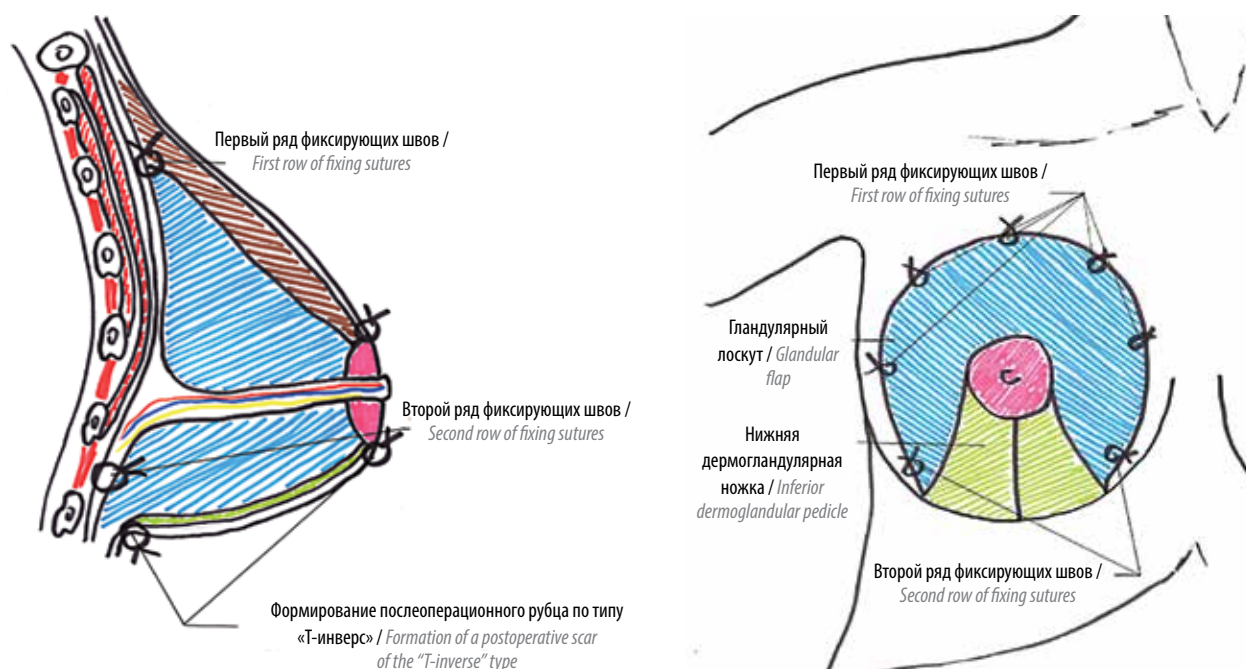


Рис. 2. Схематическое изображение способа удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом

Fig. 2. Schematic representation of the method of removing multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap

Таблица 1. Распределение пациенток в группах I и II по виду доброкачественной патологии молочных желез

Table 1. Distribution of patients in groups 1 and 2 by type of benign pathology of the mammary glands

Вид доброкачественной патологии молочных желез A type of benign pathology of the mammary glands	Группа I Group 1 (n = 78; 50,6 %)		Группа II Group 2 (n = 76; 49,4 %)		Всего Total (n = 154; 100 %)	
	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
Фиброаденоматоз Fibroadenomatosis	23	29,5	21	27,6	44	28,6
	p < 0,001					
Внутрипротоковая папиллома в комбинации с кистами молочных желез Intraductal papilloma in combination with breast cysts	16	20,5	20	26,3	36	23,4
	p < 0,001					
Множественные кисты молочных желез с пролиферацией эпителия Multiple breast cysts with epithelial proliferation	24	30,8	18	23,7	42	27,3
	p < 0,001					
Множественные кисты молочных желез с пристеночным компонентом Multiple cysts of the mammary glands with a mural component	9	11,5	14	18,5	23	14,9
	p < 0,001					
Листовидная опухоль в сочетании с кистами молочных желез Leaf-shaped tumor in combination with breast cysts	6	7,7	3	3,9	9	5,8
	p < 0,001					

Удаление силиконовых дренажей выполнено на первые сутки всем пациенткам (100 %) в связи со скудным серозно-геморрагическим отделяемым (до 30 мл), что не потребовало в дальнейшем дополнительных инвазивных манипуляций для эвакуации отделяемого. Болевой синдром сохранялся у всех (100 %) пациенток в первые сутки после операции, купировался введением или приемом НПВС, дополнительные препараты (антикоагулянты, гемостатическая терапия) не использовались. Чувствительность САК с обеих сторон сохранена у всех пациенток с первых суток после операции (табл. 2).

После операции у всех (100 %) пациенток отсутствовали эстетические дефекты МЖ: асимметрия МЖ, наличие грубых видимых послеоперационных рубцов. У всех пациенток МЖ были симметричные, одинаковые (мягко-эластичной консистенции) за счет одномоментного выполнения коррекции птоза МЖ. Всем пациенткам был устранен птоз МЖ II–III степени, что крайне положительно отразилось на показателях КЖ (рис. 3, 4).

В группе II (n = 76) длительность пребывания в лечебно-профилактическом учреждении составила $9,3 \pm 0,6$ койко-дня, продолжительность хирургического пособия (двусторонней секторальной резекции) — $62,1 \pm 7,4$ мин.

Из особенностей течения раннего послеоперационного периода у 26 (34,2 %) пациенток отмечена субфебрильная гипертермия. Удаление дренажей/резинových выпускников выполнено 67 (88,1 %) пациенткам в 1-е сутки после операции и 9 (11,8 %) пациенткам во 2-е сутки после оперативного лечения; эвакуация серозно-геморрагического отделяемого в проекции операционной раны пункционным методом под ультразвуковой навигацией потребовалась 24 (31,5 %) пациенткам. Болевой синдром был отмечен у всех (100 %) пациенток в первые сутки после операции, купирован НПВС. В раннем послеоперационном периоде 11 (14,4 %) пациенткам потребовалось дополнительное назначение НПВС, а также активное ведение послеоперационных ран МЖ, что в дальнейшем отразилось на показателе числа койко-дней. Чувствительность САК с обеих сторон сохранена у всех (100 %) пациенток (см. табл. 2).

При оценке результатов лечения в группе II через 3 мес после операции отмечены эстетические дефекты МЖ в большинстве случаев (51 из 76; 71 %): асимметрия МЖ, появление келоидных рубцов на коже, изменение формы и деформация САК (рис. 5). Кроме того, жалобы на наличие птоза у пациенток сохранялись и после операции, что негативным образом

Таблица 2. Результаты проведенного лечения множественных новообразований молочных желез с применением различных хирургических пособий: удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом и двусторонней секторальной резекции молочных желез

Table 2. Results of the treatment of multiple breast tumors using various surgical techniques: removal of multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap and bilateral sectoral resection of the mammary glands

Показатель Parameter	Группа I Group 1 (n = 78; 50,6 %)	Группа II Group 2 (n = 76; 49,4 %)
Длительность операции, мин Duration of surgery, min	116,3 ± 15,2	62,1 ± 7,4
	p < 0,001	
Среднее число койко-дней в лечебно-профилактическом учреждении Mean duration of hospital stay, days	7,1 ± 0,3	9,3 ± 0,6
	p < 0,001	
Болевой синдром в течение 24 ч, % Pain syndrome within 24 hours, %	100	28,3
Длительность болевого синдрома, ч Duration of pain syndrome, h	~24	~24
Субфебрильная гипертермия, n (%) Subfebrile hyperthermia, n (%)	21 (26,9)	26 (34,2)
	p < 0,001	
Пункция ограниченного скопления раневого отделяемого, % Puncture of a limited accumulation of wound discharge, %	0	31,5
Эстетический дефект (деформации, асимметрии), % Aesthetic defect (deformation, asymmetry), %	0	71
Чувствительность сосково-ареолярного комплекса, % Sensitivity of the nipple-areolar complex, %	100	100
Фармакотерапия сопровождения, % Pharmacotherapy support, %	0	14,4

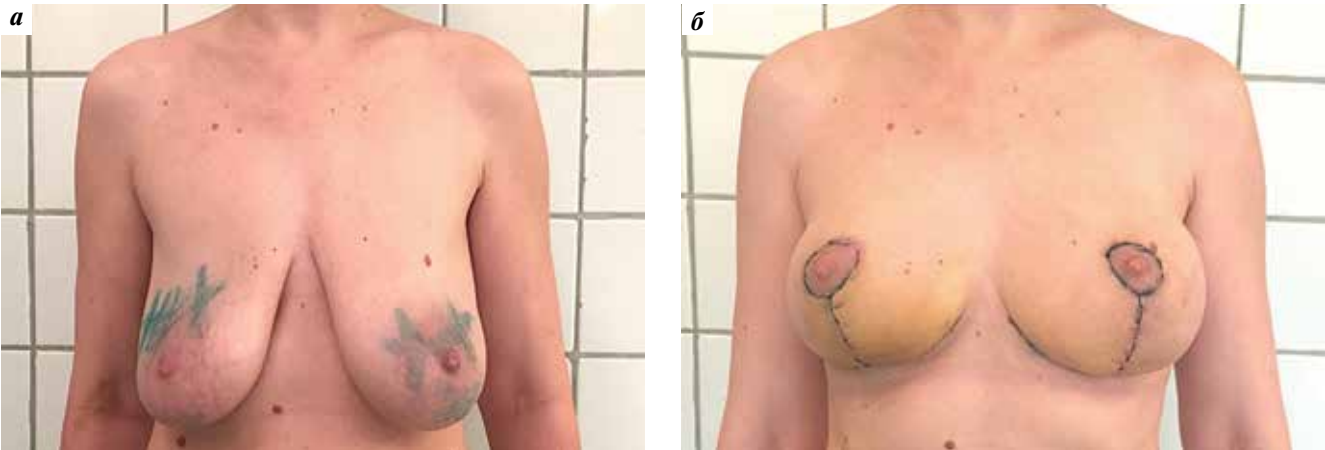


Рис. 3. Пациентка А. Состояние до (а) и после (б) оперативного лечения (в раннем послеоперационном периоде, на 7-е сутки после операции) новым способом удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом

Fig. 3. Patient A. Condition before (a) and after (b) surgical treatment (in the early postoperative period, on the 7th day after surgery) using a new method of removing of multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap

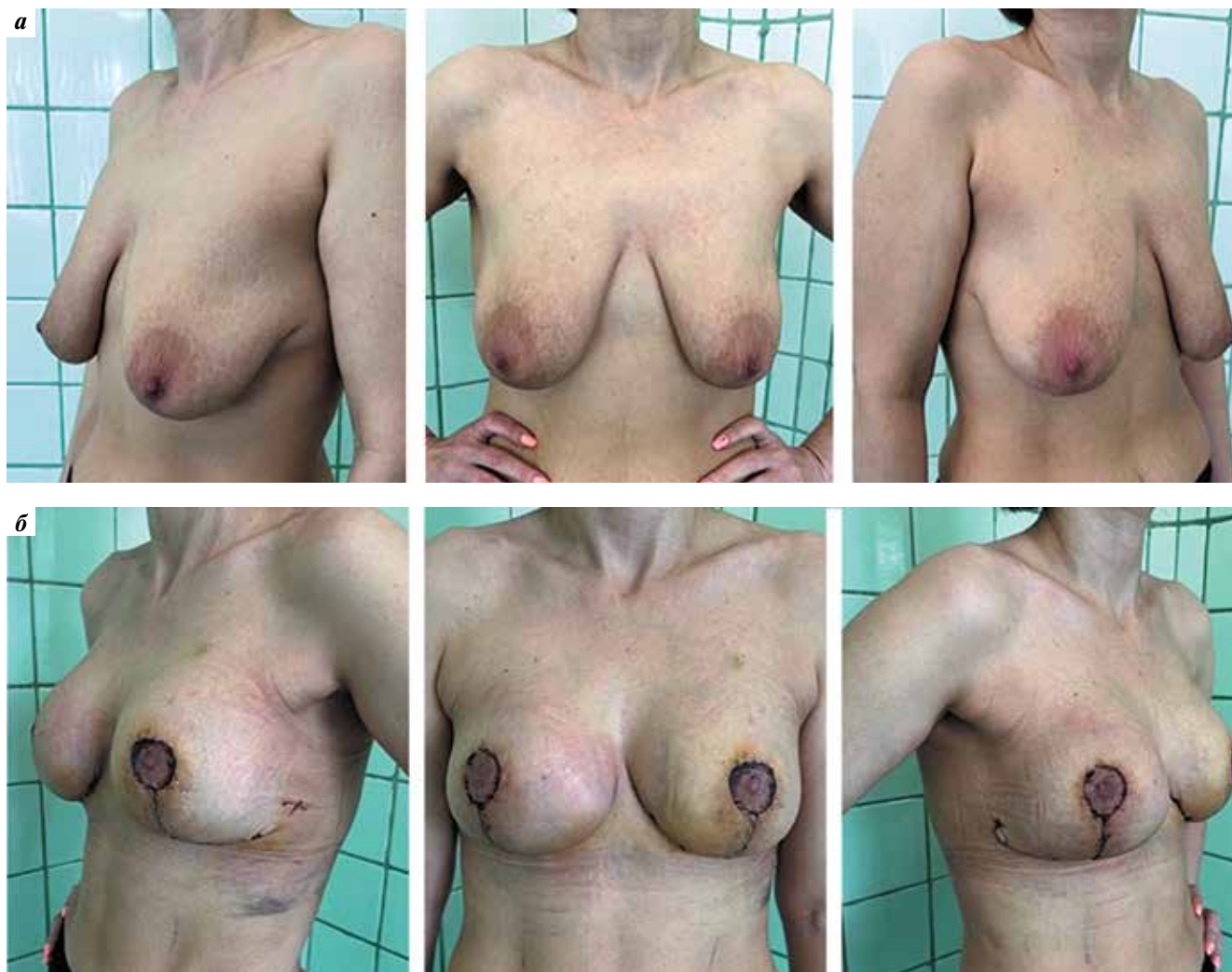


Рис. 4. Пациентка В. Состояние до (а) и после (б) оперативного лечения (в раннем послеоперационном периоде, на 7-е сутки после операции) новым способом удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом

Fig. 4. Patient B. Condition before (a) and after (b) surgical treatment (in the early postoperative period, on the 7th day after surgery) using a new method of removing of multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap

отражалось на КЖ и психоэмоциональном состоянии женщин.

При сравнительном анализе полученных данных (см. табл. 2) можно констатировать, что существенной разницы между двусторонней резекцией МЖ и новым способом удаления множественных новообразований МЖ через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом не получено по показателям числа койко-дней, болевого синдрома и чувствительности САК. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний МЖ подразумевает не только выполнение радикального оперативного пособия, при котором удаляется патологическая ткань МЖ и снижается риск развития злокачественного процесса, но и возможность достижения хороших эстетических результатов (восстановление

или улучшение исходной формы МЖ, достижение симметрии) [14]. По результатам нашего исследования, после выполнения двусторонней секторальной резекции МЖ у большинства (71 %) пациенток наблюдается неудовлетворенность результатами операции ввиду эстетического дефекта, в то время как в группе II за счет одномоментного устранения птоза новым разработанным способом у всех пациенток достигнут желаемый хороший эстетический результат. Полученные нами данные были статистически достоверны, $p < 0,001$.

Вторым этапом нашего исследования был анализ КЖ больных спустя 1 год после операции. Все шкалы опросника SF-36 объединены в 2 суммарных измерения: физический компонент здоровья (PF, RP, BP, GH) и психический компонент здоровья (VT, SF, RE, MH) [15].



Рис. 5. Пациентка Л., 39 лет. Деформация ткани молочных желез и сохранение птоза после двусторонней секторальной резекции молочных желез по поводу доброкачественных новообразований молочных желез

Fig. 5. Patient L., 39 years old. Deformation of mammary gland tissue and persistent ptosis after bilateral sectoral resection of mammary glands for benign breast tumors

До начала оперативного лечения показатели КЖ «физический компонент здоровья (РН)» и «психический компонент здоровья (МН)» в обеих группах были одинаковы. Невысокие показатели КЖ наблюдались

у всех (100 %) пациенток обеих исследуемых групп (табл. 3).

При анализе показателей КЖ пациенток через 1 год после проведенного лечения отмечено значимо более выраженная положительная динамика психического компонента здоровья (МН) в группе I по сравнению с группой II, $p < 0,001$ (табл. 4).

Через 1 год после проведенного лечения показатели физического компонента здоровья (РН) в обеих группах были схожи, причем данные показатели увеличились по сравнению с результатами проведенного опроса до начала лечения. Таким образом, можно констатировать, что проведенное нами оперативное лечение положительно повлияло на физический компонент здоровья (см. табл. 4).

Проведя анализ психического компонента здоровья (МН), мы отметили, что после лечения в группе I показатели психологического здоровья составили $80,3 \pm 0,7$, а в группе II — $74,2 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), в то время как до лечения аналогичные показатели составляли $54,5 \pm 0,4$ и $56,2 \pm 0,3$ соответственно, $p < 0,001$.

Таблица 3. Показатели качества жизни пациенток с доброкачественным заболеванием молочных желез до проведения различных хирургических пособий: удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом и двусторонней секторальной резекции молочных желез

Table 3. Quality of life parameters of patients with benign breast disease before various surgical interventions: removal of multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap and bilateral sectoral resection of the mammary glands

Показатель (шкала) Parameter (scale)		Группа I Group 1 ($n = 78$; 50,6 %)	Группа II Group 2 ($n = 76$; 49,4 %)
Физический компонент здоровья (РН) Physical health (PH)	Физическое функционирование (PF) Physical functioning (PF)	$66,2 \pm 0,3$	$65,2 \pm 0,2$
		$p < 0,006$	
	Ролевое физическое функционирование (RP) Role physical (RP)	$71,4 \pm 0,1$	$72,2 \pm 0,2$
		$p < 0,001$	
	Болевой синдром (P) Pain (P)	$60,1 \pm 0,2$	$59,1 \pm 0,1$
		$p < 0,001$	
	Общее состояние здоровья (GH) General health (GH)	$53,4 \pm 0,3$	$55,1 \pm 0,2$
		$p < 0,001$	
Психический компонент здоровья (МН) Mental health (MH)	Психологическое здоровье (МН) Mental health (MH)	$54,5 \pm 0,4$	$56,2 \pm 0,3$
		$p < 0,001$	
	Эмоциональное функционирование (RE) Role emotional (RE)	$58,6 \pm 0,2$	$56,7 \pm 0,3$
		$p < 0,001$	
	Социальное функционирование (SF) Social functioning (SF)	$58,2 \pm 0,2$	$56,1 \pm 0,2$
		$p < 0,001$	
	Жизнеспособность (VT) Vitality (VT)	$55,6 \pm 0,2$	$54,2 \pm 0,3$
		$p < 0,001$	

Таблица 4. Показатели качества жизни пациенток с доброкачественным заболеванием молочных желез после проведения различных хирургических пособий: удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом и двусторонней секторальной резекции молочных желез

Table 4. Quality of life parameters of patients with benign breast disease after various surgical interventions: removal of multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap and bilateral sectoral resection of the mammary glands

Показатель (шкала) Parameter (scale)		Группа I Group 1 (n = 78; 50,6 %)	Группа II Group 2 (n = 76; 49,4 %)
Физический компонент здоровья (PH)	Физическое функционирование (PF) Physical functioning (PF)	81,2 ± 0,1	80,3 ± 0,2
		p < 0,001	
	Роль физическое функционирование (RP) Role physical (RP)	79,3 ± 0,2	78,1 ± 0,3
		p < 0,001	
	Болевой синдром (P) Pain (P)	62,1 ± 0,3	63,2 ± 0,1
		p < 0,001	
Психический компонент здоровья (MH) Mental health (MH)	Общее состояния здоровье (GH) General health (GH)	73,2 ± 0,5	75,1 ± 0,3
		p < 0,001	
	Психологическое здоровье (MH) Mental health (MH)	80,3 ± 0,7	74,2 ± 0,5
		p < 0,001	
	Эмоциональное функционирование (RE) Role emotional (RE)	81,2 ± 0,4	66,3 ± 0,7
		p < 0,001	
	Социальное функционирование (SF) Social functioning (SF)	86,2 ± 0,5	71,3 ± 0,6
		p < 0,001	
	Жизнеспособность (VT) Vitality (VT)	90,2 ± 0,7	73,6 ± 0,5
		p < 0,001	

Общий показатель положительных эмоций (отсутствие депрессии и тревоги) был значительно выше у пациенток группы I.

Показатель эмоционального функционирования (RE) после лечения был значимо выше в группе I по сравнению с группой II (81,2 ± 0,4 против 66,3 ± 0,7, p < 0,001), в то время как перед операцией данные показатели были весьма схожи — 58,6 ± 0,2 и 56,7 ± 0,3 соответственно, p < 0,001.

Показатель социального функционирования (SF) в группе I составил 86,2 ± 0,5, в группе II — 71,3 ± 0,6 (p < 0,001); следует отметить, что до хирургического лечения данные показатели были идентичными у пациенток — 58,2 ± 0,2 и 56,1 ± 0,2 соответственно, p < 0,001. Таким образом, физическое и эмоциональное состояние после операции у пациенток группы I было значительно лучше, что положительным образом отразилось на дальнейшей социальной активности (общении) данных пациенток. Вероятно всего, удаление доброкачественных новообразований одномоментно с устранением птоза МЖ положительным образом

отразилось на повышении уверенности женщин в себе, особенно среди мужского коллектива.

Показатель жизнеспособности (VT) после операции в группе I составил 90,2 ± 0,7, в группе II — 73,6 ± 0,5 (p < 0,001), в то время как до лечения данные показатели были весьма схожими между группами — 55,6 ± 0,2 и 54,2 ± 0,3 соответственно, p < 0,001. Жизнеспособность определяется наличием ощущения полных сил и энергии; во время консультации, через 1 год после операции, пациентки группы I были очень довольны результатом проведенного оперативного лечения новым способом, ведь им удалось не только избавиться от ДЗМЖ, но и одномоментно скорректировать птоз МЖ II–III степени, который приносил массу неудобств. Учитывая отзывы пациенток, можно предположить, что на показатели жизнеспособности повлиял именно фактор одномоментной коррекции МЖ (табл. 5).

Таким образом, более высокие баллы психического компонента здоровья (VT, SF, RE, MH), полученные в группе I в сравнении с группой II, подтверждают большую эффективность нового оперативного способа

в отношении КЖ и психоэмоционального статуса женщин (рис. 6).

Проведенный анализ показателей КЖ подтвердил высокую эффективность нового хирургического способа лечения ДЗМЖ, что выражалось в улучшении настроения пациенток, отсутствии чувства постоянной тревоги, уменьшении закомплексованности и неуверенности в себе, восстановлении сна.

Обсуждение

Проблема выполнения одномоментной операции по удалению доброкачественных новообразований МЖ и коррекции птоза активно изучалась в последнее время. В литературе описаны несколько оригинальных методик таких операций, в том числе способ удаления новообразования МЖ вместе с окружающими тканями (участок кожи и подлежащей ткани МЖ до фасции грудной мышцы) через 2 полуовальных разреза, ради-

ально ориентированных по отношению к соску. При этом ткань МЖ иссекают на всю толщу МЖ до фасции большой грудной мышцы, отступив 3–5 см от пальпируемого края новообразования [11]. При выполнении операции разрез кожи и ткани МЖ ориентируют в радиальном направлении или концентрически, параллельно ареоле, разрез выполняют до новообразования, а затем проводят мобилизацию окружающих тканей по передней и задней поверхности новообразования, отделяя его от окружающих тканей [16].

Другим вариантом подобных операций может быть оперативный доступ с фиксацией новообразования МЖ инъекционной иглой к мягким тканям МЖ, с последующим разрезом по краю ареолы или в субмаммарной складке, рассечением кожи, подкожной клетчатки и ткани железы до переднего листка поверхностной фасции, формированием подкожного канала до противоположного края опухоли и ее удалением [17].

Table 5. Показатели качества жизни пациенток с доброкачественным заболеванием молочных желез до и после проведения различных хирургических пособий: удаления множественных доброкачественных новообразований молочных желез через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом и двусторонней секторальной резекции молочных желез

Table 5. Quality of life parameters of patients with benign breast disease before and after various surgical interventions: removal of multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap and bilateral sectoral resection of the mammary glands

Показатель (шкала) Parameter (scale)		До лечения Pretreatment		После лечения Posttreatment	
		Группа I Group 1 (n = 78; 50,6 %)	Группа II Group 2 (n = 76; 49,4 %)	Группа I Group 1 (n = 78; 50,6 %)	Группа II Group 2 (n = 76; 49,4 %)
Физический компонент здоровья (PH) Physical health (PH)	Физическое функционирование (PF) Physical functioning (PF)	66,2 ± 0,3	65,2 ± 0,2	81,2 ± 0,1	80,3 ± 0,2
		p < 0,001		p < 0,001	
	Роль физическое функционирование (RP) Role physical (RP)	71,4 ± 0,1	72,2 ± 0,2	79,3 ± 0,2	78,1 ± 0,3
		p < 0,001		p < 0,001	
	Болевой синдром (P) Pain (P)	60,1 ± 0,2	59,1 ± 0,1	62,1 ± 0,3	63,2 ± 0,1
		p < 0,001		p < 0,001	
Психический компонент здоровья (MH) Mental health (MH)	Общее состояние здоровья (GH) General health (GH)	53,4 ± 0,3	55,1 ± 0,2	73,2 ± 0,5	75,1 ± 0,3
		p < 0,001		p < 0,001	
	Психологическое здоровье (MH) Mental health (MH)	54,5 ± 0,4	56,2 ± 0,3	80,3 ± 0,7	74,2 ± 0,5
		p < 0,001		p < 0,001	
	Эмоциональное функционирование (RE) Role emotional (RE)	58,6 ± 0,2	56,7 ± 0,3	81,2 ± 0,4	66,3 ± 0,7
		p < 0,001		p < 0,001	
	Социальное функционирование (SF) Social functioning (SF)	58,2 ± 0,2	56,1 ± 0,2	86,2 ± 0,5	71,3 ± 0,6
		p < 0,001		p < 0,001	
	Жизнеспособность (VT) Vitality (VT)	55,6 ± 0,2	54,2 ± 0,3	90,2 ± 0,7	73,6 ± 0,5
		p < 0,001		p < 0,001	

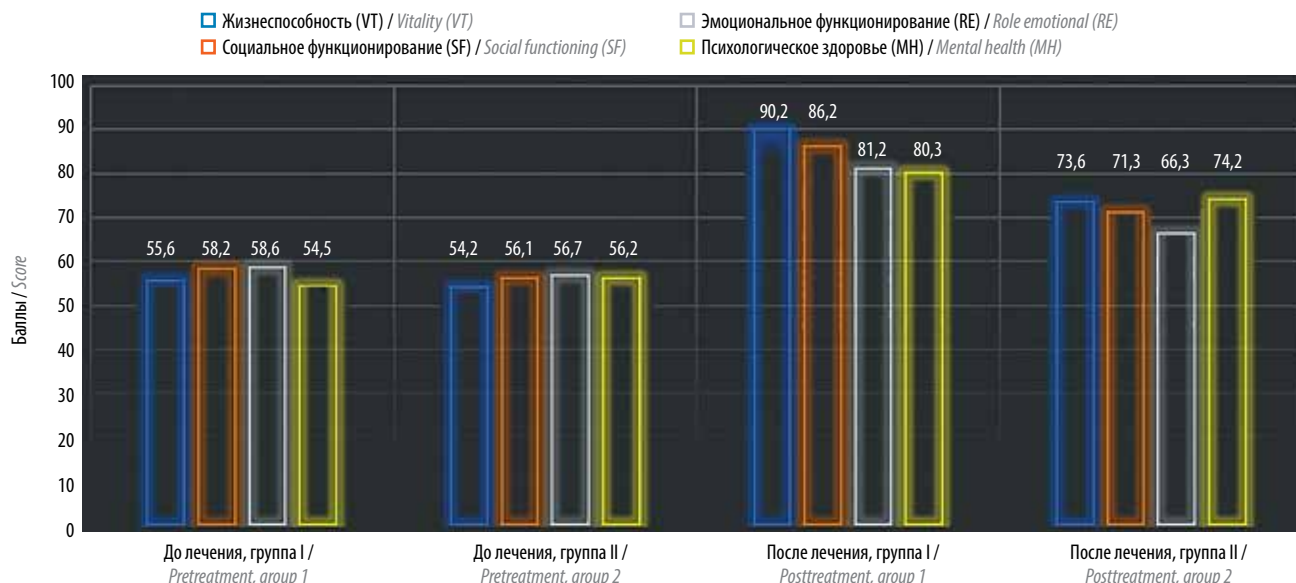


Рис. 6. Психический компонент здоровья по опроснику SF-36 до начала лечения и после проведенного лечения всех групп пациенток, $p < 0,001$
Fig. 6. Mental health measured using the SF-36 before and after treatment in all groups of patients, $p < 0.001$

Однако эти способы имеют ряд недостатков: при локализации множественных новообразований в разных квадрантах МЖ невозможно их удалить через один доступ; наличие исходного птоза МЖ, множественных послеоперационных радиальных рубцов нарушает эстетический вид МЖ и делает невозможным коррекцию с целью его улучшения.

Известна методика эндоскопического удаления ДЗМЖ путем формирования единого пространства в ретромаммарной области через разрезы по передней аксиллярной линии с использованием пневмодилатации [18]. Однако при данном подходе при формировании единого пространства для удаления новообразований различной локализации пересекаются сосуды и нервы, проходящие через горизонтальную фиброзную септу и идущие к САК, что ведет к нарушению его кровоснабжения и иннервации. Подобная операция может осложниться развитием подкожной эмфиземы в ходе пневмодилатации и последующей инсuffляции газа в ретромаммарном пространстве, что будет препятствовать адекватной эстетической коррекции формы МЖ, а полное повреждение соединительно-тканого аппарата, фиксирующего железистую ткань на передней грудной стенке, приведет к рецидиву птоза в отдаленном периоде [18].

Редукционная маммопластика, занимающая ведущее место в практике пластического хирурга, является тем видом вмешательств, результат которых удовлетворяет пациенток. Стремление улучшить объем и форму, симметризовать МЖ, правильно ориентировать САК позволяет добиться оптимального эстетического результата в каждом конкретном случае. Однако редукция железистой ткани как таковая, несмотря

на многочисленные модификации, имеет ограничения в отношении удаления множественных новообразований, локализованных в разных квадрантах МЖ. Уменьшение объема железистой ткани и одновременное его замещение силиконовым имплантатом, устанавливаемым субпекторально, в ходе аугментационной мастопексии позволяют провести ремоделирование железы и получить идеальную форму с наполненным верхним склоном [19]. В то же время есть пациентки, не желающие использовать алломатериалы для коррекции МЖ.

Из всего многообразия имеющихся методик редукционной мастопексии при наличии птоза МЖ II–III степени наиболее часто используется вертикальная мастопексия («lollipop lift»), которая может быть использована как самостоятельно, так и в сочетании с алломаммопластикой. Вертикальная мастопексия, дополненная горизонтальным компонентом («якорь», или «перевернутая Т»), может быть использована для МЖ практически любого размера. При этом могут быть применены все виды питающих ножек САК (верхняя, нижняя, латеральная, медиальная), а паренхиматозная резекция или расположение силиконового имплантата обеспечивают лучшую долгосрочную форму МЖ [20].

Частым вариантом редукционных операций на МЖ является удаление краниальной части железистой ткани МЖ на нижнецентральной ножке с сохранением горизонтальной фиброзной септы, идущей в составе центральной ножки [20–23]. При этом на резекционном этапе неизбирательно проводится редукция краниального фрагмента железистой ткани независимо от присутствия доброкачественных новообразований в данной зоне, а наличие каудального железистого

компонента с растянутым связочным аппаратом (в том числе связки Купера) может способствовать рецидиву птоза и сглаживанию верхнего контура МЖ.

Другие используемые способы мастопексии, применяемые в эстетической хирургии МЖ, также имеют ряд недостатков: ограничены возможности резекции железистой ткани с новообразованиями в проекции границы наружных и внутренних квадрантов, а также в нижних квадрантах в связи с частичным выкраиванием нижнего glandулярного лоскута; в ходе мобилизации нижнего лоскута собственной ткани МЖ пересекается горизонтальная фиброзная септа, несущая в своем составе элементы нейроваскуляризации САК [24]. Также не исключены возможность втяжения САК, ограничение его подвижности и уплощение конусообразной формы МЖ в результате формирования первого ряда швов и фиксации горизонтальной фиброзной септы [25].

Предложенный нами новый способ удаления множественных доброкачественных новообразований МЖ через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом имеет важные преимущества для достижения долгосрочного эстетического результата с сохранением адекватного наполнения верхнего контура МЖ без использования силиконового имплантата [25, 26]. Анализ отдаленных результатов нашего исследования, а именно психического компонента здоровья пациенток, подтверждает преимущество разработанного нами метода в отноше-

нии КЖ и психоэмоционального статуса пациенток по сравнению с классическим методом хирургического лечения ДЗМЖ (двусторонней секторальной резекцией).

Комплексный подход к лечению ДЗМЖ, коррекция гормональных изменений, консервативная терапия, а также хирургическое лечение, обеспечивающее не только радикальное удаление патологически измененной ткани МЖ, но и ликвидацию птоза, являются важнейшими направлениями сохранения здоровья женщин [12, 13, 15].

Выводы

Применение нового способа удаления множественных доброкачественных новообразований МЖ через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом позволяет не только радикально удалить доброкачественные новообразования, но и добиться долгосрочного эстетического результата в результате ремоделирования МЖ путем многоуровневой фиксации полусферического glandулярного лоскута с сохранением адекватного наполнения верхнего контура МЖ без использования силиконового имплантата, сохранить нейроваскуляризацию САК и лактирующую функцию МЖ. Одномоментное устранение птоза и улучшение эстетического вида МЖ положительным образом отражаются на повышении КЖ и улучшении психоэмоционального состояния пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2018;1(19):90–100.
Rodionov V.V., Smetnik A.A. Benign diseases of the mammary glands. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training 2018;1(19):90–100. (In Russ.).
2. Староконь П.М., Шабает Р.М., Ходырев С.А. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 160 с.
DOI: 10.22029/9704-7861-5-GEN-2023-1-160
Starokon P.M., Shabaev R.M., Khodyrev S.A. Benign breast dysplasia: modern aspects of diagnostics, treatment and prevention. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 160 p. (In Russ.).
DOI: 10.22029/9704-7861-5-GEN-2023-1-160
3. Магомедханова Д.М., Зайдиева З.С., Богданова Г.С. Натуральные негормональные препараты в профилактике и комплексной терапии фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Медицинский совет 2013;(3):110–113.
DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-110-113
Magomethanova D.M., Zydieva Z.S., Bogdanova G.S. Use of nonhormonal natural products in the prevention and complex treatment of fibrocystic breast disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2013;(3):110–113. (In Russ.).
DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-110-113
4. Радзинский В.Е. Акушерство. Руководство к практическим занятиям. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 728 с.
Radzinsky V.E. Obstetrics. Guide to practical classes. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 728 p. (In Russ.).
5. Соколов В.Н., Аветиков Д.С. Пластическая и реконструктивно-восстановительная и косметическая хирургия. Руководство для интернов и врачей. М., 2004. С. 279–280.
Sokolov V.N., Avetikov D.S. Plastic, reconstructive and cosmetic surgery. Manual for interns and doctors. Moscow, 2004. Pp. 279–280. (In Russ.).
6. Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы». Минздрав РФ, 2020.
Clinical guidelines “Benign breast dysplasia”. Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.).
7. Высоцкая И.В., Летыгин В.П. Атипичные гиперплазии молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(4):10–7.
DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-10-17
Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Atypical hyperplasias of the breast. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2015;11(4):10–7. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-10-17
8. Coutant C., Canlorbe G., Bendifallah S., Beltjens F. Benign proliferative breast disease with and without atypia. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2015;44(10):980–95.
DOI: 10.1016/j.jgyn.2015.09.037

9. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.
Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology. Ed. by V.N. Serov, G.T. Sukhikh, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 1136 p. (In Russ.).
10. Foulkes R.E., Heard G., Boyce T. et al. Duct excision is still necessary to rule out breast cancer in patients presenting with spontaneous bloodstained nipple discharge. *Int J Breast Cancer* 2011;2011:495315. DOI: 10.4061/2011/495315
11. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(3):43–52.
Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G. et al. Clinical guidelines of the Russian Society of Oncomammologists for the prevention of breast cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign breast diseases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2016;12(3):43–52. (In Russ.).
12. Шабает Р.М., Ходырев С.А., Богданов С.Н. и др. Способ удаления множественных доброкачественных новообразований молочной железы через единый доступ с последующей коррекцией птоза полусферическим glandулярным лоскутом. Патент на изобретение RU 2815765 C1, 21.03.2024.
Shabaev R.M., Khodyrev S.A., Bogdanov S.N. et al. Method for removing multiple benign breast tumors through a single access with subsequent correction of ptosis with a hemispherical glandular flap. Patent for invention RU 2815765 C1, 21.03.2024. (In Russ.).
13. Шабает Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А., Староконь П.М. Факторы риска развития рака молочной железы на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы: 10-летнее наблюдательное исследование. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):31–8. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-38
Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Risk factors for breast cancer in patients with benign breast diseases: a 10-year observational study. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):31–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-38
14. Шабает Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А., Староконь П.М. Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):36–42. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42
Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Clinical and radiological efficacy of a new conservative treatment for fibrocystic disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2023;19(4):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42
15. Шабает Р.М., Ходырев С.А., Колядина И.В. и др. Использование гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина для улучшения регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы. Современная онкология 2023;25(4):440–6.
Shabaev R.M., Khodyrev S.A., Kolyadina I.V. et al. Use of hydroxy ethyldimethyldihydropyrimidine to improve regenerative processes in the postoperative wound after sectoral resection of the mammary gland. *Sovremennaya onkologiya* = Modern Oncology 2023;25(4):440–6. (In Russ.).
16. Атлас онкологических операций. Под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова, А.И. Пачеса. М.: Медицина, 1987. С. 137–180.
Atlas of oncological operations. Ed. by B.E. Peterson, V.I. Chissov, A.I. Pachec. Moscow: Meditsina, 1987. Pp. 137–180. (In Russ.).
17. Love S.M., Lindsey K. Dr. Susan Love's Breast Book. 2nd edn., fully revised. Addison-Wesley Publishing Company, 1996.
18. Куклин И.А. Способ оперативного лечения доброкачественных образований молочной желез. Патент на изобретение RU 2381725 от 20.02.2010.
Kuklin I.A. Method of surgical treatment of benign breast tumors. Patent for invention RU 2381725 dated 20.02.2010. (In Russ.).
19. Osanai T., Nihei Z., Ichikawa W., Sugihara L. Endoscopic resection of benign breast tumors: retromammary space approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 200;12(2):100–3.
20. Коралева Н.П., Божок А.А., Жолтиков В.В. и др. Аугментационная мастопексия. Методические рекомендации. СПб.: Издательство СПбГПМУ, 2019. 24 с.
Korableva N.P., Bozhok A.A., Zholtikov V.V. et al. Augmentation mastopexy. Methodical recommendations. Saint Petersburg: Izdatelstvo SPbGPMU, 2019. 24 p. (In Russ.).
21. Wise R.J. A preliminary report on a method of planning the mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1956;17(5):367–75.
22. Wuringer E. Refinement of the central pedicle breast reduction by application of the ligamentous suspension. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:1400.
23. Wuringer E. Secondary reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:812.
24. Wuringer E., Tschabitscher M. New aspects of the topography of the mammary gland regarding its neurovascular supply along a regular ligamentous suspension. *Eur J Morphol* 2003;40(3):181.
25. Бурдин В.В. Патент РФ 2337628 C1 A61B 17/00 (2006.01) от 05.02.2007.
Burdin V.V. Patent of the Russian Federation 2337628 C1 A61B 17/00 (2006.01) dated 05.02.2007. (In Russ.).
26. Шабает Р.М., Ходырев С.А., Богданов С.Н. и др. Способ хирургической коррекции птоза молочной железы. Патент на изобретение RU 2780368 C1 от 21.09.2022.
Shabaev R.M., Khodyrev S.A., Bogdanov S.N. et al. Method for surgical correction of mammary gland ptosis. Patent for invention RU 2780368 C1 dated 09.21.2022. (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании, редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions. All authors participated equally in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing the actual data, writing, editing, checking and approving the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Шабает / R.M. Shabaev <https://orcid.org/0000-0002-0428-7454>

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Д.А. Благовестнов / D.A. Blagovestnov: <https://orcid.org/0000-0001-5724-6034>

П.М. Староконь / P.M. Starokon: <https://orcid.org/0000-0002-6512-9361>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Все пациентки подписали информационное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the bio-medical ethics committee of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-44-55>

Компромисс между реконструкцией и ампутацией молочной железы, мастэктомия по типу Goldilock

Е.К. Жильцова¹, П.В. Криворотко¹, Д.Г. Ульрих^{1, 2}, Я.И. Бондарчук¹, Ю.С. Калишевич³,
В.Е. Левченко¹, Д.А. Еналдиева¹, Н.С. Амиров¹, А.В. Соломахина¹, В.В. Мортада¹, Р.С. Песоцкий¹,
К.Ю. Зернов¹, А.С. Емельянов¹, Т.Т. Табагуа¹, Л.П. Гиголаева¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹,
С.С. Ерещенко¹, 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, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Дарья Глебовна Ульрих dashaulrikh@mail.ru

Введение. Мастэктомия по типу Goldilock – это инновационная хирургическая техника, разработанная для пациенток с диагнозом рака молочной железы, которые ищут баланс между онкологически безопасным удалением опухоли и оптимальным окончательным эстетическим результатом.

Цель исследования – выполнение оптимального типа реконструкции у пациенток с избыточной массой тела и серьезными сопутствующими заболеваниями, отказавшихся от стандартных вариантов восстановления формы молочных желез, путем сохранения деэпидермизированного нижнего лоскута во время мастэктомии.

Материалы и методы. На базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова в период с июня 2023 г. по ноябрь 2024 г. выполнено 31 оперативное вмешательство в объеме мастэктомии по типу Goldilock у 22 пациенток в возрасте от 31 до 75 лет. Средний индекс массы тела составил $29,69 \pm 3,92$ кг/м². Ожирение было диагностировано в 19 (86,4 %) из 22 случаев. У всех пациенток наблюдался птоз молочной железы II или III степени.

Результаты. В 13 (59,1 %) из 22 случаев пациенткам были выполнены односторонние мастэктомии по типу Goldilock, в 9 (40,9 %) из 22 – билатеральные операции по данной методике. У 16 (72,7 %) пациенток удалось сохранить сосково-ареолярный комплекс. Общая частота осложнений составила 12,9 % (4 случая из 31). Пациентки отметили, что, по субъективному восприятию, окончательные результаты лечения превзошли ожидания от выполненного оперативного вмешательства.

Выводы. Реконструкцию молочных желез у пациенток с избыточной массой тела можно выполнить разными способами. На основании опыта Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова и результатов данного исследования мастэктомия по типу Goldilock является оптимальным вариантом реконструкции для пациенток с высоким индексом массы тела или птозом молочных желез, а также сопутствующими заболеваниями. Эта техника позволяет хирургу удалить ткань молочной железы в пределах переднего и заднего листков поверхностной фасции, создать дополнительный объем с помощью деэпидермизированного лоскута, что сохраняет онкологическую безопасность и улучшает эстетический результат.

Ключевые слова: мастэктомия, мастэктомия по типу Goldilock/Златовласки, кожесохраняющая мастэктомия, реконструкция молочных желез, рак молочной железы

Для цитирования: Жильцова Е.К., Криворотко П.В., Ульрих Д.Г. и др. Компромисс между реконструкцией и ампутацией молочной железы, мастэктомия по типу Goldilock. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1): 44–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-44-55>

A balance between breast reconstruction and amputation, Goldilock mastectomy

E.K. Zhiltsova¹, P.V. Krivorotko¹, D.G. Ulrikh^{1, 2}, Ya.I. Bondarchuk¹, Yu.S. Kalishevich³, V.E. Levchenko¹, D.A. Enaldieva¹, N.S. Amirov¹, A.V. Solomakhina¹, V.V. Mortada¹, R.S. Pesotskiy¹, K.Yu. Zernov¹, A.S. Emelyanov¹, T.T. Tabagua¹, L.P. Gigolaeva¹, A.V. Komaykhov¹, K.S. Nikolaev¹, S.S. Yereshchenko¹, V.F. Semiglazov¹

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

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia;

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Darya Glebovna Ulrikh dashaulrikh@mail.ru

Background. Goldilocks mastectomy is an innovative surgical technique developed for patients with breast cancer who are looking for a balance between oncologically safe tumor removal and an optimal final aesthetic result.

Aim. To perform an optimal type of reconstruction in overweight patients with serious comorbidities who have abandoned the standard options for restoring the shape of the breast by preserving a de-epidermized lower flap during mastectomy.

Materials and methods. This study included 22 patients (31 Goldilocks mastectomy) aged 31 to 75 years diagnosed with breast cancer who received treatment from June 2023 to November 2024 at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. The average body mass index was 29.69 ± 3.92 kg/m². Obesity was diagnosed in 86.4 % (19/22) of cases. All patients had 2 or 3 degrees of mammary gland ptosis.

Results. In 59.1 % (13/22) of cases patients underwent unilateral Goldilocks mastectomies, in 40.9 % (9/22) – bilateral operations using this technique. In 16 patients (72.7 %) the nipple-areolar complex was preserved. The overall complication rate was 12.9 % (4/31). The patients noted that the final subjective perception of the treatment results exceeded the expectations of the performed surgical intervention.

Conclusion. Breast reconstruction in overweight patients can be performed in various ways. Based on the experience of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology and the results of this study, Goldilocks mastectomy is the best reconstruction option for patients with high body mass index or ptosis of the mammary glands, as well as concomitant diseases. This technique allows the surgeon to remove breast tissue within the anterior and posterior leaves of the superficial fascia, create additional volume using a de-epidermized flap, which preserves oncological safety and improves the aesthetic result.

Keywords: mastectomy, Goldilocks mastectomy, skin-sparing mastectomy, breast reconstruction, breast cancer

For citation: Zhiltsova E.K., Krivorotko P.V., Ulrikh D.G. et al. A balance between breast reconstruction and amputation, Goldilock mastectomy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(1): 44–55. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-44-55>

Введение

Мастэктомия по типу Goldilock — это инновационная хирургическая техника, разработанная для пациенток с диагнозом рака молочной железы (РМЖ), которые ищут баланс между онкологически безопасным удалением опухоли и оптимальным окончательным эстетическим результатом. При удалении тканей молочной железы используется доступ по типу Wise pattern или Т-инвертированный с сохранением избыточных тканей дезэпидермизированного нижнего лоскута и созданием за счет него желаемых формы и объема (рис. 1) [1–3].

Впервые данная методика была описана Н. Richardson и Г. Ма в 2012 г., она позволяет создать безопасную альтернативу аллопластической реконструкции молочной железы для пациенток с повышенным индексом массы тела (ИМТ) или ожирением [4], так как профиль осложнений в данной когорте пациентов при выполнении традиционной аллопластической реконструкции остается неприемлемо высоким [5]. Пожилые пациентки с большей вероятностью откажутся от сложных реконструктивно-пластических операций. Тяжелые коморбидные состояния могут оказаться относительным противопоказанием к длительному оперативному вмешательству. Для данных

пациенток простая мастэктомия без реконструкции была наиболее оптимальным вариантом, пока в клиническую практику не внедрили мастэктомию по типу Goldilock. В литературе отсутствуют стандартизация метода и оптимальные показания к выполнению данного вида оперативного вмешательства.

Goldilock, или Златовласка, — это сказочный персонаж, столкнувшийся с неопределенностью, основанной на множестве вариантов, которые ей предлагали. Каждый раз, когда она оказывалась перед выбором, она оценивала плюсы и минусы, риски и выгоды. Она не хотела ничего, что было бы «слишком горячим» или «слишком холодным». Она не хотела ничего, что было бы «слишком твердым» или «слишком мягким». Третий вариант сочетал в себе черты обоих и был признан наиболее подходящим. Модификация мастэктомии по типу Goldilock/Златовласки представляет собой компромисс между аллопластической/аутологичной реконструкцией и тотальным удалением тканей молочной железы.

Цель исследования — выполнение оптимального типа реконструкции у пациенток с избыточной массой тела и серьезными сопутствующими заболеваниями, отказавшихся от стандартных вариантов восстановления формы молочных желез, путем сохранения

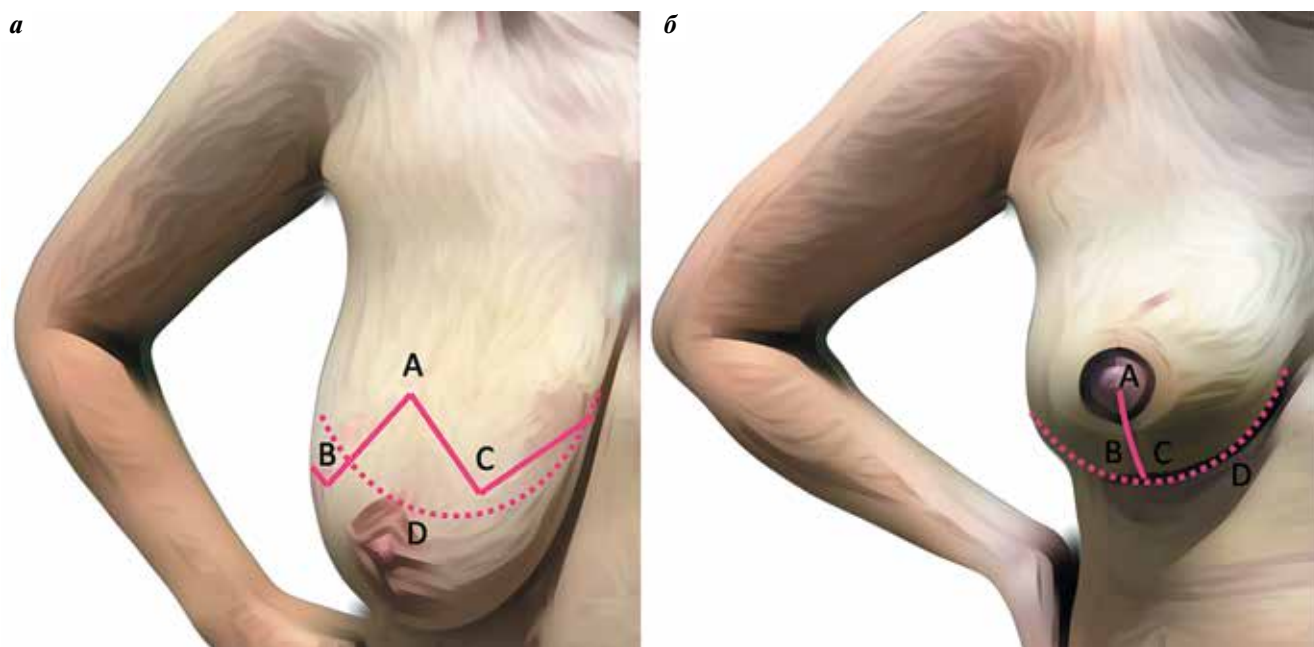


Рис. 1. Доступ при выполнении мастэктомии по типу Goldilock: а — до оперативного вмешательства; б — после оперативного вмешательства
Fig. 1. Access during Goldilocks mastectomy: а — before surgery; б — after surgery

деэпидермизированного нижнего лоскута во время мастэктомии.

Материалы и методы

Отбор пациенток. На базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова в период с июня 2023 г. по ноябрь 2024 г. выполнено 31 оперативное вмешательство в объеме мастэктомии по типу Goldilock.

Критерии включения пациенток в исследование: морфологически подтвержденный диагноз РМЖ, повышенный ИМТ, гигантомастия/макромастия, возможность выполнения кожесохраняющей мастэктомии.

Критерии исключения: отечно-инфильтративная форма РМЖ, метастатический РМЖ, прогрессирование на фоне проводимой неoadъювантной терапии.

Пациентки, которые являлись кандидатками на выполнение кожесохраняющей мастэктомии и соответствовали критериям включения и исключения из исследования, были проконсультированы о различных подходящих вариантах реконструктивно-пластических операций, включая аутологичные и аллопластические методы. Им была предоставлена дополнительная опция в объеме оперативного вмешательства по типу Goldilock после отказа от формальной реконструкции при полном удалении тканей молочной железы без восстановления ее формы. Эти пациентки практически ничего не ожидали относительно окончательного эстетического результата и в первую очередь были сосредоточены на этапах лечения и последующего

динамического наблюдения по поводу злокачественного заболевания.

Методы статистического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала, а случае отсутствия нормального распределения — с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона.

Результаты

Мастэктомия по типу Goldilock была выполнена 22 пациенткам (31 оперативное вмешательство), отказавшимся от стандартной реконструкции молочных желез с помощью эндопротеза или путем пересадки аутологичного свободного лоскута. Клинико-демографические характеристики пациенток представлены в табл. 1. Медиана продолжительности наблюдения составила 6 мес (2 нед — 19 мес).

Пять пациенток были носителями наследственных мутаций *BRCA*, у 6 пациенток был билатеральный РМЖ, у 4 из них — синхронный. Облучение после мастэктомии

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

Показатель Parameter	Значение Value
Общее число пациенток, <i>n</i> Total number of patients, <i>n</i>	22
Возраст (лет), <i>M</i> ± <i>SD</i> * Age (years), <i>M</i> ± <i>SD</i> *	49,77 ± 13,70
Индекс массы тела (кг/м ²), <i>M</i> ± <i>SD</i> * Body mass index (kg/m ²), <i>M</i> ± <i>SD</i> *	29,69 ± 3,92
Степень ожирения, <i>n</i> (%): Degree of obesity, <i>n</i> (%):	
без ожирения without obesity	3 (13,6)
I степень 1 degree	9 (40,9)
II степень 2 degree	8 (36,4)
III степень 3 degree	2 (9,1)
Степень птоза молочных желез, <i>n</i> (%): Degree of mammary gland ptosis, <i>n</i> (%):	
II	4 (18,2)
III	18 (81,8)

**M* — среднее арифметическое величин; *SD* — стандартное отклонение.

**M* — the arithmetic mean; *SD* — the standard deviation.

было рекомендовано 13 (59,1 %) из 22 пациенток. Из тех, кому в анамнезе была назначена лучевая терапия, один случай был связан с лечением рака легких.

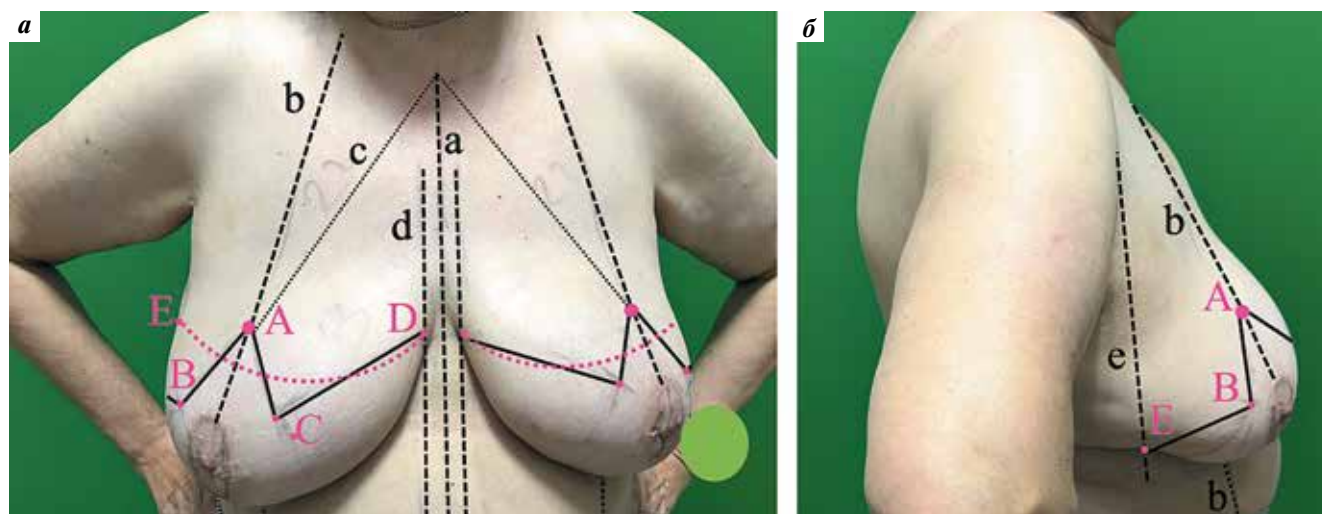
В 59,1 % (13 из 22) случаев пациенткам были выполнены односторонние мастэктомии по типу Goldilock, в 40,9 % (9/22) — билатеральные операции по данной методике (табл. 2). Пациенткам, выбирающим

Таблица 2. Особенности оперативного вмешательства
Table 2. Features of surgical intervention

Показатель Parameter	Число случаев, <i>n</i> (%) Number of cases, <i>n</i> (%)
Мастэктомия по типу Goldilock: Goldilock mastectomy:	
односторонняя one-sided	13 (59,1)
билатеральная bilateral	9 (40,9)
Состояние сосково-ареолярного комплекса: Condition of the nipple-areolar complex:	
удаление resection	6 (27,3)
сохранение preservation	16 (72,7)

одностороннее хирургическое вмешательство, сообщали, что у них будет выраженная асимметрия молочных желез, и предлагали контралатеральную операцию для улучшения эстетического результата. Пяти (38,5 %) из 13 пациенток была выполнена симметризирующая контралатеральная редукция молочных желез.

Среднее время оперативного вмешательства составило 130 (65–300) мин. У 16 (72,7 %) пациенток удалось сохранить сосково-ареолярный комплекс (САК) (см. табл. 2). Его сохранение выполнялось при расположении опухоли на расстоянии >2 см от САК, интраоперационно проводилось срочное гистологическое исследование подсосковой области на наличие или отсутствие опухолевых клеток. Удаление САК выполнялось при центральной локализации новообразования, а также при обнаружении опухолевых клеток во время срочного гистологического исследования подсосковой области.

**Рис. 2.** Предоперационная разметка: а — передняя проекция; б — боковая проекция**Fig. 2.** Preoperative marking: а — anterior projection; б — lateral projection

Разметка у пациенток проводится перед операцией в положении стоя (рис. 2). По яремной вырезке отмечается передняя срединная линия (см. рис. 2, линия а). Проводится вертикальная (среднеключичная) линия от середины ключицы до САК, продолжаясь вниз по центральной оси груди на верхнюю часть живота (см. рис. 2, линия б). Вершина треугольника (Pitanguy point) обозначается путем проекции уровня субмаммарной складки по среднеключичной линии на переднюю поверхность молочной железы (см. рис. 2, точка А) [6]. Эта точка является новым местоположением САК и отмечается, когда глаза хирурга находят-

ся на уровне груди, в противном случае она может оказаться слишком высоко. Для подтверждения симметрии от яремной вырезки до нового местоположения САК используется сантиметровая лента, длина линии (см. рис. 2, линия с) может составлять от 20 до 25 см и меняться в зависимости от длины туловища пациентки. От этой точки (А) создаются 2 вертикальные оси длиной 6–8 см, образующие перевернутую букву V (см. рис. 2, линии АВ, АС). Субмаммарная складка отмечается от медиального контура молочной железы (по грудной линии, см. рис. 2, линия d) до передней подмышечной линии (см. рис. 2, линия е). Точки перевернутой

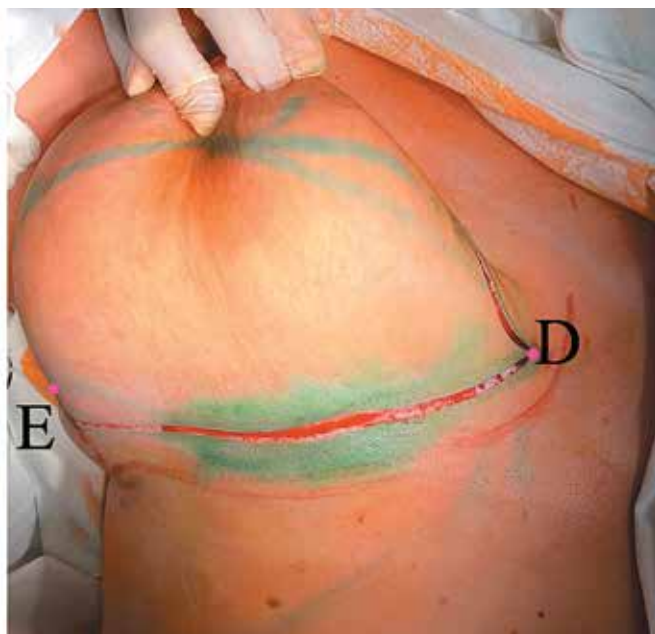
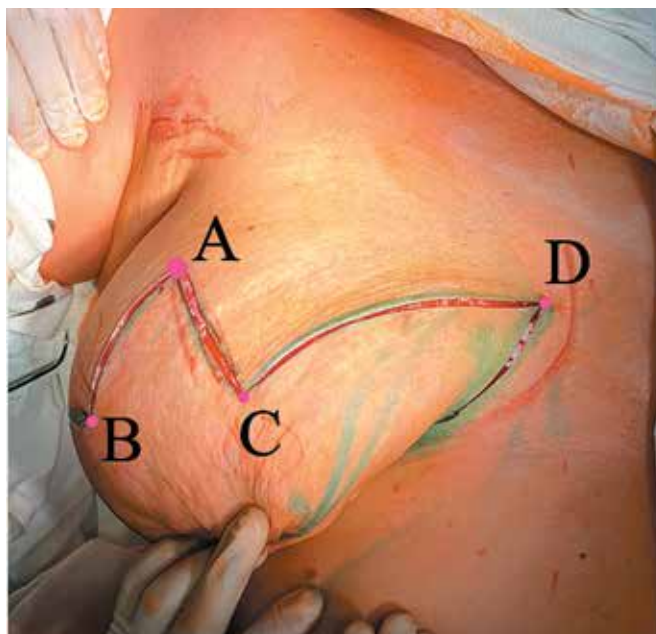


Рис. 3. Выполнение разрезов по ранее нанесенной разметке

Fig. 3. Making cuts in accordance with the previously applied markings

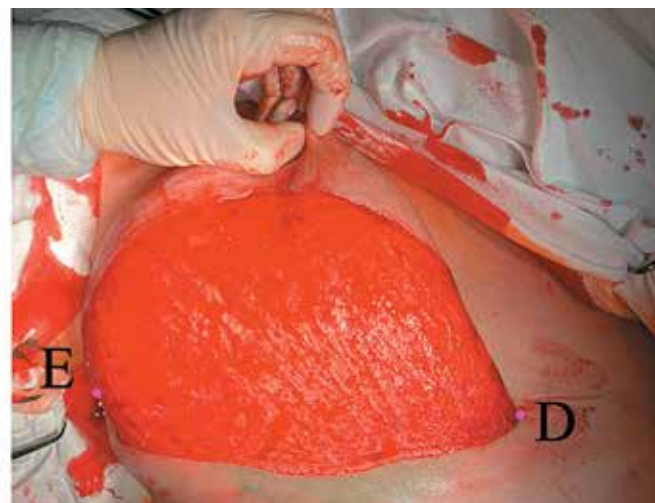


Рис. 4. Дезэпидермизация нижнего лоскута молочной железы

Fig. 4. De-epidermization of the lower breast flap

буквы V соединяются с субмаммарной складкой (см. рис. 2, линии BE, CD). Длина линий BE и CD должна быть в сумме равна длине нарисованной субмаммарной складки ED.

Этапы хирургического вмешательства — удаления тканей молочной железы и создания дополнительного объема и формы молочной железы за счет нижнего

деэпидермизированного лоскута — представлены на рис. 3–6.

Общая частота осложнений составила 12,9 % (4 случая из 31). Они включали 1 послеоперационную гематому, 1 воспалительную реакцию на шовный материал (лигатурные свищи), 1 олеогранулему, 1 краевой некроз кожного лоскута.

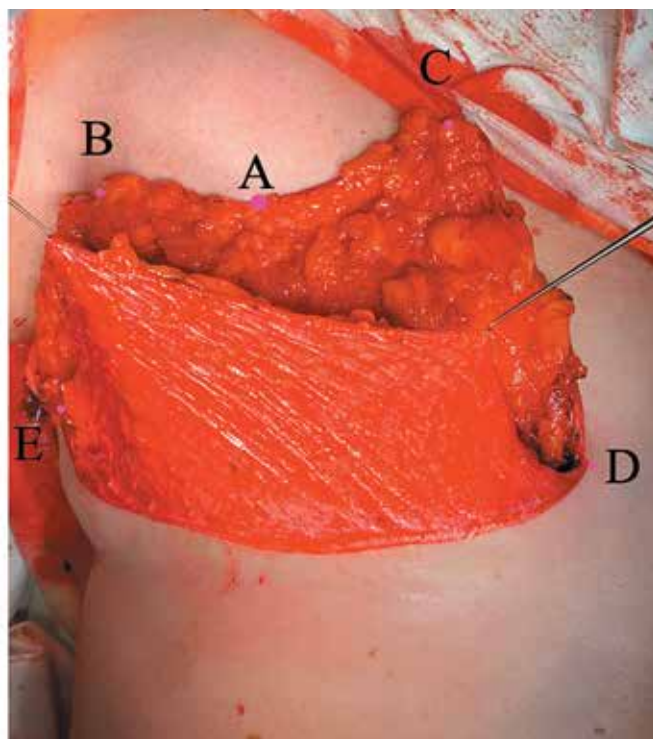
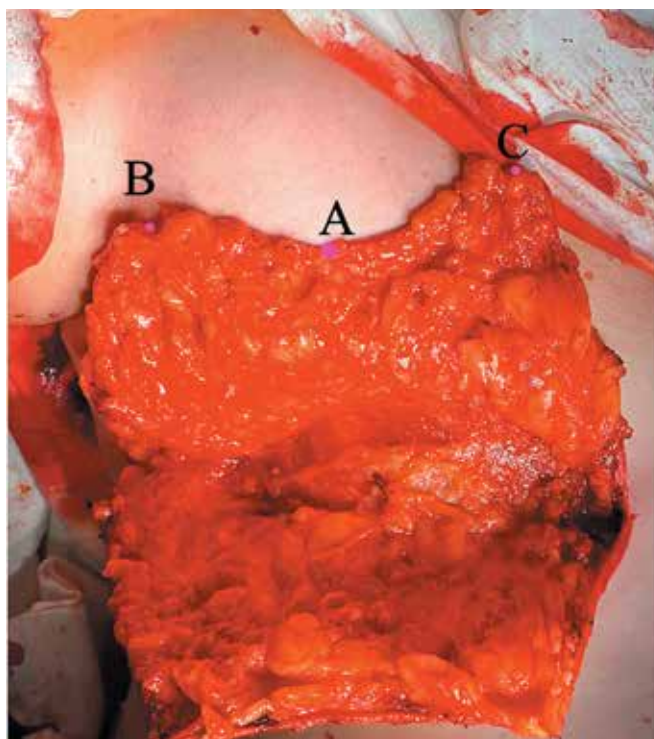


Рис. 5. Ткань молочной железы удалена в пределах переднего и заднего листков поверхностной фасции, деэпидермизированный нижний лоскут отведен однозубыми крючками

Fig. 5. The mammary gland tissue is removed within the anterior and posterior layers of the superficial fascia, the de-epidermized lower flap is retracted with Joseph single skin hooks

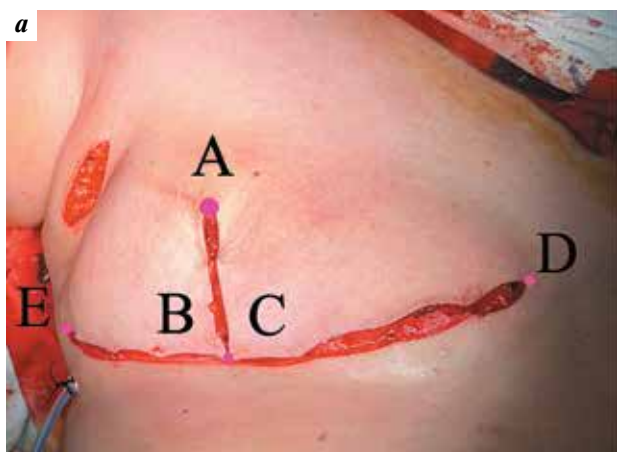


Рис. 6. Формирование «новой» молочной железы: а — закрытие нижнего деэпидермизированного жирового лоскута верхними латеральным и медиальным кожными лоскутами; б — пунктирной линией отмечена проекция нижнего деэпидермизированного лоскута, укрытого кожным карманом

Fig. 6. Formation of a “new” mammary gland: a — closure of the lower de-epidermized fat flap with the upper lateral and medial skin flaps; б — the dotted line marks the projection of the lower de-epidermized flap covered by a skin pocket

Получены данные о 2 случаях рецидива (регионарный рецидив в аксиллярный лимфатический узел через 3 года после оперативного вмешательства) и прогрессирования (поражение костей через 1 год после завершения комплексного лечения) РМЖ на момент проведения исследования.

Эстетические результаты после выполнения мастэктомии по типу Goldilock представлены на рис. 7–11. При контрольном обследовании по данным компьютерной томографии грудной клетки отмечается отсутствие тканей железы, определяется только жировая ткань (см. рис. 9–11).

Пациентки отметили, что, по субъективному восприятию, окончательные результаты лечения превосходили ожидания от выполненного оперативного вмешательства.

Обсуждение

Ведущим методом комплексного/комбинированного лечения РМЖ является проведение хирургического вмешательства. Несмотря на возможности деэскалации объема оперативного вмешательства и выполнение органосохраняющих операций, доказавших свою эффективность и онкологическую безо-

пасность во многих проспективных рандомизированных клинических исследованиях [7, 8], частота выполнения мастэктомий не снижается в связи с высокой долей местно-распространенных опухолей [9]. При выполнении радикальной мастэктомии хирург может столкнуться с неудовлетворительным косметическим результатом из-за наличия избыточной кожи у женщин с высоким ИМТ или высокой степенью птоза молочных желез, что не является проблемой с онкологической точки зрения, однако остается значимым вопросом из-за возможности получения плохих косметических результатов и снижения качества жизни пациенток. С момента внедрения в клиническую практику подкожных и кожносохраняющих мастэктомий в качестве онкологически обоснованного варианта лечения женщин с диагнозом РМЖ стали популярными многочисленные подходы и варианты реконструкций [10, 11]. В нашем исследовании было выполнено 31 оперативное вмешательство в объеме мастэктомии по типу Goldilock у 22 пациенток в возрасте от 31 до 75 лет. Средний ИМТ составил $29,69 \pm 3,92$ кг/м². Ожирение было диагностировано в 86,4 % (19 из 22) случаев. У всех пациенток наблюдался птоз молочной железы II или III степени.

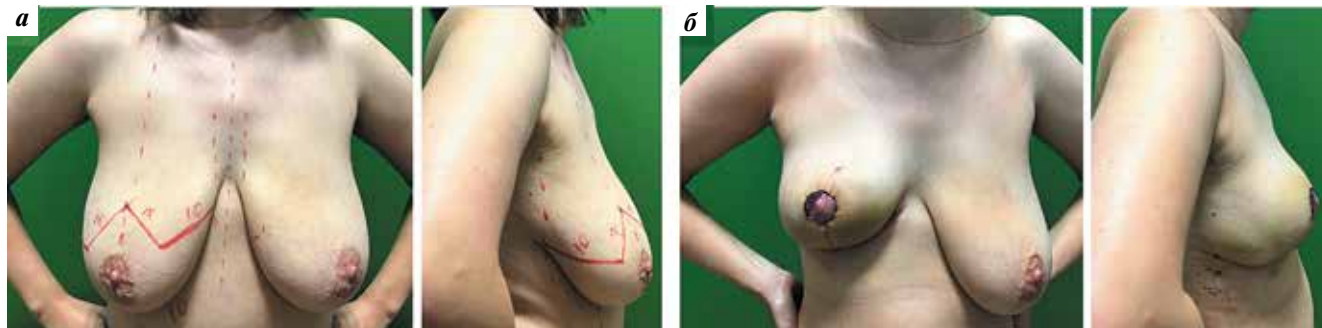


Рис. 7. Мастэктомия по типу Goldilock с сохранением сосково-ареолярного комплекса: а — до оперативного вмешательства; б — 5-е сутки после оперативного вмешательства

Fig. 7. Goldilocks nipple-sparing mastectomy: а — before surgery; б — 5 days after surgery



Рис. 8. Мастэктомия по типу Goldilock: а — до оперативного вмешательства; б — 5-е сутки после оперативного вмешательства; в — 10-е сутки после оперативного вмешательства

Fig. 8. Goldilocks mastectomy: а — before surgery; б — 5 days after surgery; в — 10 days after surgery

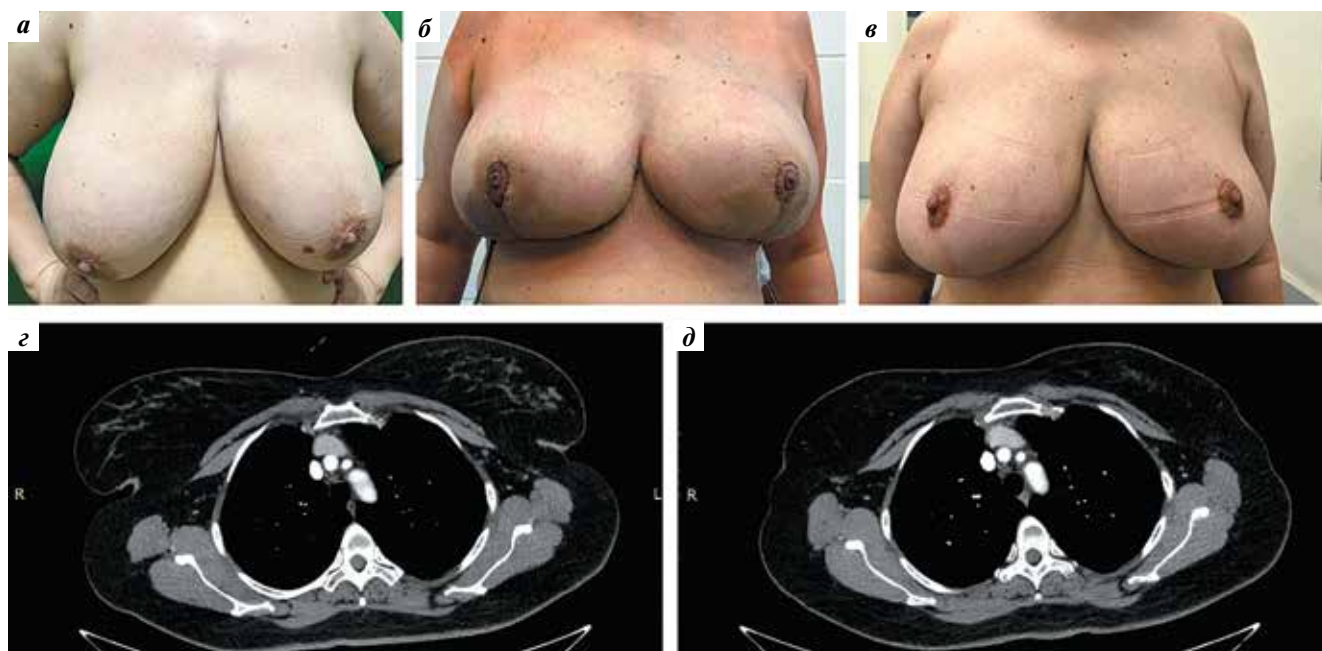


Рис. 9. Билатеральная мастэктомия по типу Goldilocks с сохранением сосково-ареолярного комплекса: а — до оперативного вмешательства; б — 3-и сутки после оперативного вмешательства; в — 6 мес после оперативного вмешательства; г — компьютерная томография с внутривенным контрастированием до оперативного вмешательства; д — компьютерная томография с внутривенным контрастированием через 6 мес после оперативного вмешательства: определяется только жировая ткань

Fig. 9. Bilateral Goldilocks nipple-sparing mastectomy: а — before surgery; б — 3 days after surgery; в — 6 months after surgery; г — computed tomography with intravenous contrast before surgery; д — computed tomography with intravenous contrast 6 months after surgery: only adipose tissue is detected

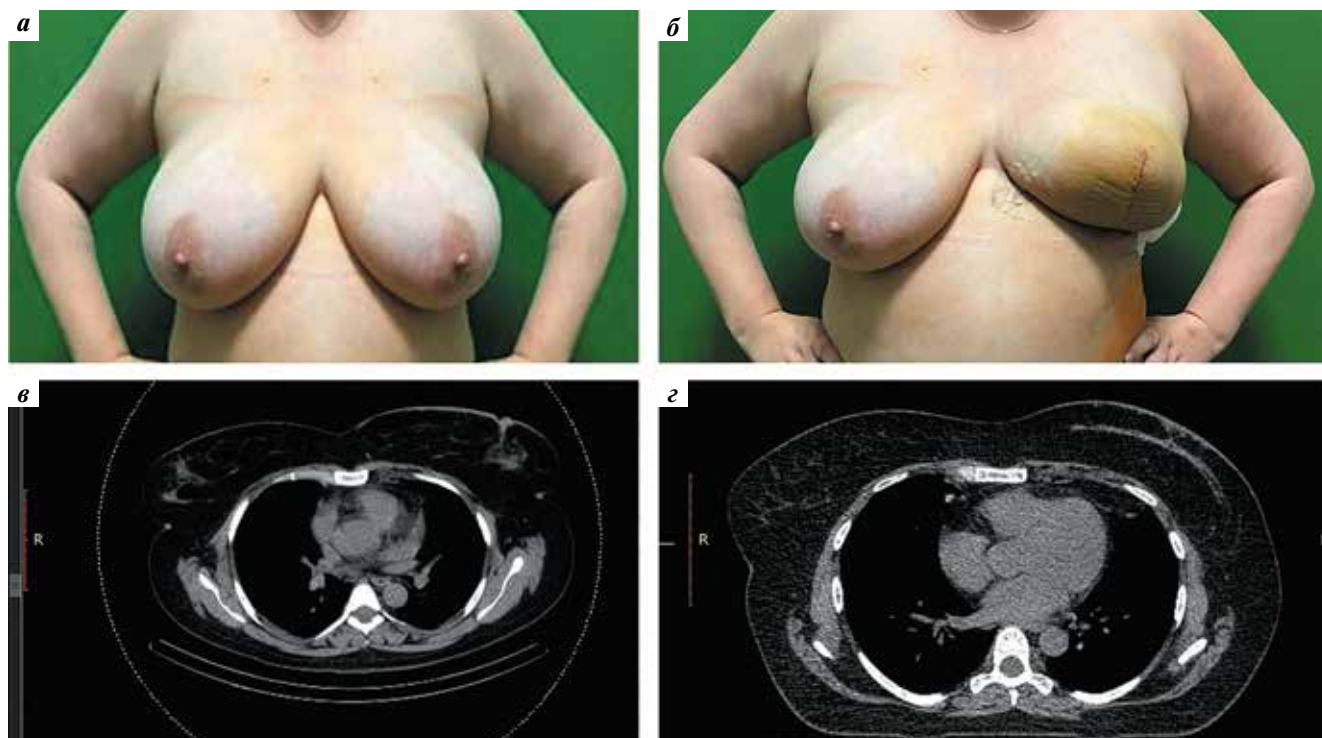


Рис. 10. Мастэктомия по типу Goldilocks: а — до оперативного вмешательства; б — 5-е сутки после оперативного вмешательства; в — компьютерная томография с внутривенным контрастированием до оперативного вмешательства; г — компьютерная томография с внутривенным контрастированием через 6 мес после оперативного вмешательства, определяется только жировая ткань

Fig. 10. Goldilocks mastectomy: а — before surgery; б — 5 days after surgery; в — computed tomography with intravenous contrast before surgery; г — computed tomography with intravenous contrast 6 months after surgery, only adipose tissue is detected

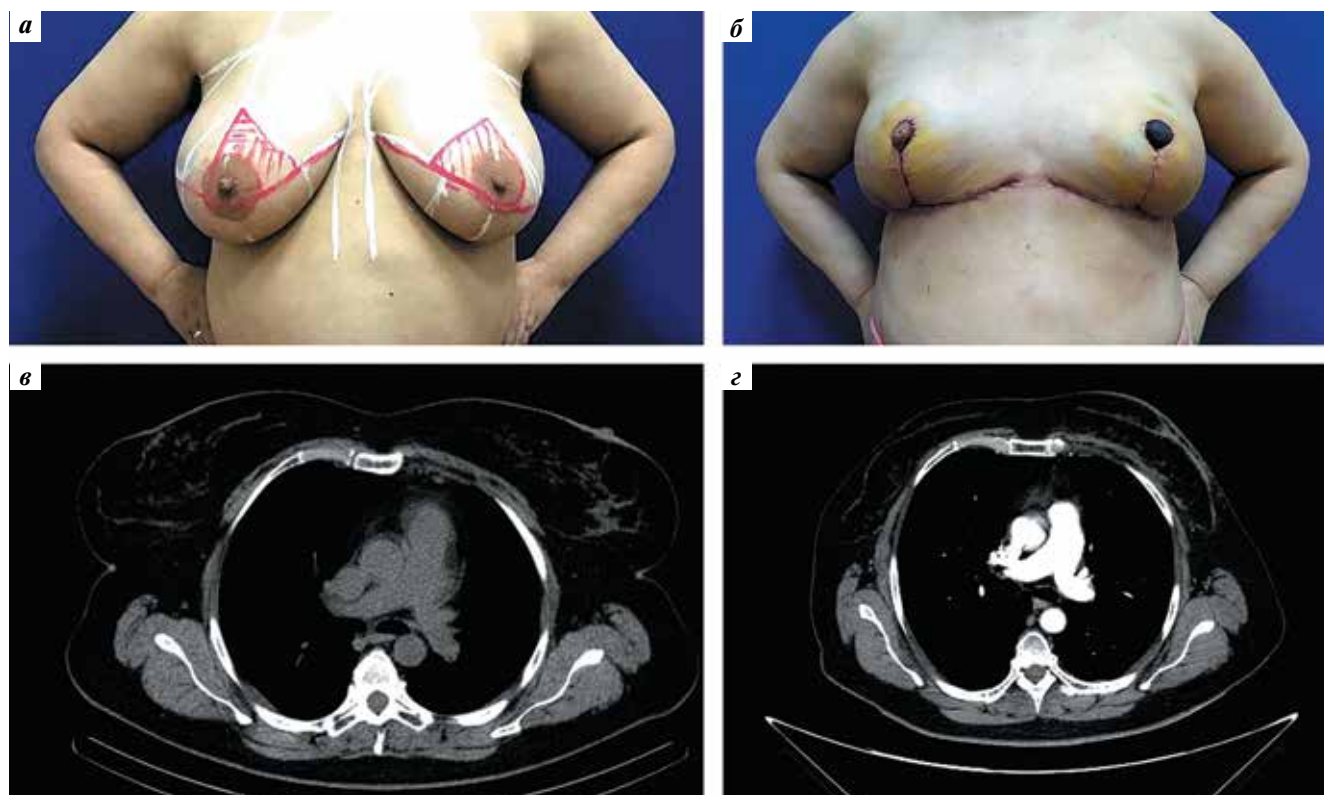


Рис. 11. Билатеральная мастэктомия по типу Goldilocks с сохранением сосково-ареолярного комплекса: а — до оперативного вмешательства; б — 6-е сутки после оперативного вмешательства; в — компьютерная томография с внутривенным контрастированием до оперативного вмешательства; г — компьютерная томография с внутривенным контрастированием через 6 мес после оперативного вмешательства: определяется только жировая ткань

Fig. 11. Bilateral Goldilocks nipple-sparing mastectomy: а — before surgery; б — 6 days after surgery; в — computed tomography with intravenous contrast before surgery; г — computed tomography with intravenous contrast 6 months after surgery: only adipose tissue is determined

Мастэктомия по типу Goldilocks — техника, которая фокусируется на локальном контурировании формы и объема молочной железы путем сохранения и деэпидермизации избыточной ткани из нижнего полюса во время мастэктомии, демонстрируя положительные результаты среди различных демографических групп пациенток [12]. Деэпидермизированный лоскут является основой для формирования объема новой молочной железы. При этом ткань молочной железы удаляется в пределах переднего и заднего листков поверхностной фасции, что мы видим при дальнейшем обследовании по результатам компьютерной томографии. Почти 78 % пациенток с диагнозом РМЖ после мастэктомии выполняется реконструкция с использованием имплантатов [13]. Аутологичная реконструкция выполняется в 22 % случаев и может обеспечить лучший эстетический результат у пациенток с высоким ИМТ, пропорциональным телосложению пациентки. В то время как аутологичная реконструкция имеет высокий профиль осложнений, связанных с донорской зоной, установка эндопротезов несет более высокий риск реконструктивной неудачи и выполнения повторных оперативных вмешательств с целью улучшения неудовлетворительного эстетического результата [14–16].

Первое исследование, посвященное мастэктомии по типу Goldilocks, было опубликовано в 2012 г. В обзоре Н. Richardson и G. Ма представлены данные 32 пациенток (50 оперативных вмешательств) пожилого возраста и/или с высоким ИМТ ($>35 \text{ кг/м}^2$). Осложнения были диагностированы в 8 % случаев. Выбор когорты пациенток был связан с тем, что им тяжелее переносить более обширные хирургические вмешательства, такие как аутологичная реконструкция с использованием пересадки свободных лоскутов [4]. В 2019 г. А. Chaudhry и соавт. предоставили данные 53 пациенток (96 оперативных вмешательств) в возрастном диапазоне 33–77 лет. Средний ИМТ на момент реконструкции соответствовал $33,7 (19,2–54,6) \text{ кг/м}^2$. Общая частота осложнений составила 9,38 % [17]. В нашей когорте пациенток общая частота осложнений составила 12,9 % (4 случая из 31), что сопоставимо с данными литературы. Осложнения включали послеоперационную гематому, воспалительную реакцию на шовный материал (лигатурные свищи), олеогранулему, краевой некроз кожного лоскута.

Существует несколько преимуществ и недостатков, связанных с оперативным вмешательством по типу

Goldilock по сравнению со стандартной радикальной мастэктомией:

- преимущества: одноэтапный подход, ожидаемый/удовлетворительный эстетический результат, возможность сохранения САК, возможность одномоментной установки эндопротеза;
- недостатки: кандидатами на вмешательство являются только пациентки с избыточной массой тела или высокой степенью птоза молочных желез; осложнения, связанные с Т-инвертированным разрезом.

В сочетании с мастэктомией по типу Goldilock пациенткам может быть предложена одномоментная реконструкция молочных желез имплантатами. Однако женщинам с ИМТ ≥ 35 кг/м² следует соблюдать особую осторожность из-за риска реконструктивных неудач. Если данный вид оперативного вмешательства рассматривается для пациенток с ИМТ > 40 кг/м², рекомендовано отказаться от установки эндопротеза, так как мастэктомия по типу Goldilock с одномоментной реконструкцией молочных желез была связана со значительно более высоким риском развития осложнений [1, 18].

S.S. Bustos и соавт. в ретроспективном обзоре в период с 2012 по 2019 г. оценили осложнения и результаты, сообщаемые пациентками, и доказали, что мастэктомия по типу Goldilock может стать хорошей альтернативой для тех, кому не подходят традиционные методы реконструкции, такие как варианты на основе имплантатов [19].

Безопасность и эффективность мастэктомии по типу Goldilock продолжают оцениваться, особенно с точки зрения осложнений и общего качества жизни па-

циенток. Предварительные результаты показывают, что многие пациентки получают удовлетворительные эстетические результаты с улучшением качества жизни, хотя исследования демонстрируют неоднозначные результаты относительно долгосрочных показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с простыми вариантами мастэктомии [20]. В данном анализе были зарегистрированы 1 случай регионарного рецидива в ипсилатеральный аксиллярный лимфатический узел и 1 случай отдаленного прогрессирования заболевания.

Текущие исследования имеют решающее значение для дальнейшего определения преимуществ и ограничений этого метода, а также для разработки стандартизированных протоколов его применения при лечении РМЖ и реконструкции молочных желез.

Выводы

Реконструкцию молочных желез у пациенток с избыточной массой тела можно выполнить разными способами. На основании опыта Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова и результатов данного исследования мастэктомия по типу Goldilock является оптимальным вариантом реконструкции для пациенток с высоким ИМТ или высокой степенью птоза молочных желез, а также сопутствующими заболеваниями. Эта техника позволяет хирургу удалить ткань молочной железы в пределах переднего и заднего листков поверхностной фасции, создать дополнительный объем с помощью деэпидермизированного лоскута, что сохраняет онкологическую безопасность и улучшает эстетический результат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tong C.W., Cohen-Hallaleh R. Goldilocks mastectomy: The middle road option for obese breast cancer patients. *Cureus* 2023;15(12):e50362. DOI: 10.7759/cureus.50362
2. Cassileth L.B., Killeen K.L., Richardson H.H. SWIM flap: Skin-sparing, Wise pattern, internal mammary perforator breast reconstruction. *J Am Coll Surg* 2020;230(5):e21–6. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.015
3. Richardson H., Aronowitz J.A. Goldilocks mastectomy with bilateral *in situ* nipple preservation via dermal pedicle. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018;6(4):e1748. DOI: 10.1097/gox.0000000000001748
4. Richardson H., Ma G. The Goldilocks mastectomy. *Int J Surg* 2012;10(9):522–6. DOI: 10.1016/j.ijsu.2012.08.003
5. Panayi A.C., Agha R.A., Sieber B.A., Orgill D.P. Impact of obesity on outcomes in breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Reconstr Microsurg* 2018;34(05):363–75. DOI: 10.1055/s-0038-1627449
6. Pitanguy I. Surgical treatment of breast hypertrophy. *Brit J Plast Surg* 1967;20:78–85. DOI: 10.1016/s0007-1226(67)80009-2
7. De la Cruz Ku G., Karamchandani M., Chamberg-Michilot D. et al. Does breast-conserving surgery with radiotherapy have a better survival than mastectomy? A meta-analysis of more than 1,500,000 patients. *Ann Surg Oncol* 2022;29(10):6163–88. DOI: 10.1245/s10434-022-12133-8
8. Ratosa I., Plavc G., Pislari N. Improved survival after breast-conserving therapy compared with mastectomy in stage I–IIA breast cancer. *Cancers* 2021;13(16):4044. DOI: 10.3390/cancers13164044
9. Lazow S.P., Riba L., Alapati A., James T.A. Comparison of breast-conserving therapy vs mastectomy in women under age 40: National trends and potential survival implications. *Breast* 2019;25(4):578–84. DOI: 10.1111/tbj.13293
10. Mota B.S., Bevilacqua J.L.B., Barrett J. et al. Skin-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;3(3):CD010993. DOI: 10.1002/14651858.CD010993.pub2
11. Yee F.Z.Y., Lim E.W., Seet Y.L.M. et al. Modified chest wall lateral intercostal artery perforator (MCW-LICAP) flap: A versatile flap

- in the era of oncoplastic breast surgery. *ANZ J Surg* 2023;93(1–2): 294–301. DOI: 10.1111/ans.18216
12. Cevallos P., Berry C., Lipman K.J. et al. Breast reconstruction after mastectomy in patients with obesity: A narrative review. *Ann Translat Med* 2023;11(12):413. DOI: 10.21037/atm-23-1599
 13. American Society of Plastic Surgeons. Procedural Statistics Release. American Society of Plastic Surgeons, 2023. Available at: <https://www.plasticsurgery.org/documents/news/Statistics/2022/plastic-surgery-statistics-report-2022.pdf>.
 14. Zugasti A., Hontanilla B. The impact of adjuvant radiotherapy on immediate implant-based breast reconstruction surgical and satisfaction outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021;9(11):e3910. DOI: 10.1097/GOX.00000000000003910
 15. Jagsi R., Momoh A.O., Qi J. et al. Impact of radiotherapy on complications and patient-reported outcomes after breast reconstruction. *JNCI* 2018;110(2):157–65. DOI: 10.1093/jnci/djx148
 16. Von Glinski M., Holler N., Kümmel S. et al. Autologous vs. implant-based breast reconstruction after skin-and nipple-sparing mastectomy – a deeper insight considering surgical and patient-reported outcomes. *Front Surg* 2022;9:903734. DOI: 10.3389/fsurg.2022.903734
 17. Chaudhry A., Oliver J.D., Vyas K.S. et al. Outcomes analysis of Goldilocks mastectomy and breast reconstruction: A single institution experience of 96 cases. *J Surg Oncol* 2019;119(8):1047–52. DOI: 10.1002/jso.25465
 18. Srinivasa D.R., Clemens M.W., Qi J. et al. Obesity and breast reconstruction: complications and patient-reported outcomes in a multicenter, prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2020;145(3):481e–90e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006543
 19. Bustos S.S., Nguyen M.D., Harless C.A. et al. The Goldilocks procedure with and without implant-based immediate breast reconstruction in obese patients: The Mayo Clinic experience. *Plast Reconstr Surg* 2021;148(4):703–16. Erratum in: *Plast Reconstr Surg* 2022;149(2):531. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008965
 20. Wang J., Ghanouni A., Losken A. et al. Monitoring for breast cancer recurrence following Goldilocks breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2024;92(6S):S432–6. DOI: 10.1097/SAP.00000000000003952

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом:

Е.К. Жильцова, П.В. Криворотко, Д.Г. Ульрих: разработка дизайна исследования, сбор и статистическая обработка полученных данных, написание статьи;

Я.И. Бондарчук, Ю.С. Калишевич, В.Е. Левченко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Д.А. Еналдиева, Н.С. Амиров, А.В. Соломакина, В.В. Мортада, Р.С. Песоцкий: написание статьи;

К.Ю. Зернов, А.С. Емельянов, Т.Т. Табагуа: консультативная помощь, редактирование статьи;

Л.П. Гиголаева, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, С.С. Ерешенко, В.Ф. Семиглазов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

All authors made substantial contributions to the conception, conduct of the study, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. The major contributions are distributed as follows:

Е.К. Zhiltsova, P.V. Krivorotko, D.G. Ulrich: development of study design, collection and statistical processing of obtained data, writing the article;

Ya.I. Bondarchuk, Yu.S. Kalishevich, V.E. Levchenko: development of study design, data analysis;

D.A. Enalдиева, N.S. Amirov, A.V. Solomakhina, V.V. Mortada, R.S. Pesotskiy: writing the article;

K.Yu. Zernov, A.S. Emelyanov, T.T. Tabagua: advisory assistance;

L.P. Gigolaeva, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, S.S. Yereshchenko, V.F. Semiglazov: a review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>

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

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

Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>

Ю.С. Калишевич / Yu.S. Kalishevich: <https://orcid.org/0009-0003-0409-1966>

Д.А. Еналдиева / D.A. Enalдиева: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>

Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>

В.Е. Левченко / V.E. Levchenko: <https://orcid.org/0009-0003-6597-376X>

А.В. Соломакина / A.V. Solomakhina: <https://orcid.org/0009-0007-6351-7938>

В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>

Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>

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

А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>

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

Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>

А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>

К.С. Николаев / K.S. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>

С.С. Ерешенко / S.S. Yereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>

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. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациенток на публикацию медицинских данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the bio-medical ethics committee of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the article.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-56-67>

Моделирование вклада от расширения практики применения ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 в снижение смертности населения от злокачественных новообразований

Н.А. Авксентьев¹, Е.В. Билан², А.Ю. Горяинова³, Ю.В. Макарова¹, Р.А. Мурашко³, А.В. Соболев⁴, С.В. Шаров³, Д.Ю. Юкальчук⁵

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

²БУ ХМАО – Югра «Окружная клиническая больница»; Россия, 628011 Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40;

³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁴ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 650036 Кемерово, ул. Волгоградская, 35;

⁵ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32

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

Введение. Для пациентов с гормонозависимым (HR+) HER2-отрицательным (HER2-) местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) предпочтительной опцией современной терапии первой линии является комбинация ингибиторов ароматазы (ИА) и ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6): абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб.

Цель исследования – оценка вклада в снижение смертности населения Российской Федерации от новообразований (в том числе злокачественных) в результате расширения практики применения ингибиторов CDK4/6 для лечения HR+/HER2- мРМЖ.

Материалы и методы. Была предложена математическая модель, которая описывает длительность и исходы терапии больных HR+/HER2- мРМЖ с применением ИА в режиме монотерапии или в комбинации с ингибиторами CDK4/6 (абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб) с учетом данных об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, полученных в клинических исследованиях, а также данных скорректированного непрямого сравнения. Сравнивались 2 сценария: текущая и предлагаемая практика терапии, в рамках которых показатели частоты назначения препаратов были получены на основании материалов опроса ведущих специалистов-онкологов по лекарственной терапии рака в субъектах Российской Федерации. Модель использовалась для оценки числа сохраненных жизней и затрат системы здравоохранения при переходе от текущей к предлагаемой практике терапии на горизонте до 2030 г. с учетом численности больных HR+/HER2- мРМЖ, которые ежегодно могут приступать к терапии препаратами сравнения в России.

Результаты. Ежегодно в России насчитывается до 10 794 пациентов с HR+/HER2- мРМЖ, которым показана первая линия терапии с использованием ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА, при этом 30 % из них в настоящее время получают неоптимальную терапию ИА в монорежиме. При увеличении частоты применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА до 83 % с расширением доли использования рибоциклиба и перераспределении назначения препаратов в рамках предлагаемой практики на горизонте до 2030 г. возможно снижение смертности от злокачественных новообразований на 934 случая. Переход к предполагаемой практике терапии потребует увеличения финансирования на 20 %.

Выводы. Применение ингибиторов CDK4/6 для лечения пациентов с HR+/HER2- местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы позволяет достичь количественно измеримого вклада в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

Ключевые слова: рак молочной железы, рибоциклиб, палбоциклиб, абемациклиб, общая выживаемость, смертность от злокачественных новообразований

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Билан Е.В., Горяинова А.Ю. и др. Моделирование вклада от расширения практики применения ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 в снижение смертности населения от злокачественных новообразований. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):56–67.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-56-67>

Modeling the impact of CDK4/6 inhibitors on reducing cancer mortality

N.A. Avxentyev¹, E.V. Bilan², A.Yu. Goryainova³, Yu.V. Makarova¹, R.A. Murashko³, A.V. Sobolev⁴, S.V. Sharov³, D.Yu. Yukalchuk⁵

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

²Khanty-Mansiysk Regional Clinical Hospital; 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia;

³Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁴M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary; 35 Volgogradskaya St., Kemerovo 650036, Russia;

⁵Regional Oncology Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia

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

Background. Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) plus aromatase inhibitors (AI) are the modern standard-of-care of the first-line treatment of hormone-dependent (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC).

Aim. To evaluate the effects of using CDK4/6 inhibitors for treating patients with HR+/HER2- ABC on reducing overall cancer mortality in Russia.

Materials and methods. Proposed mathematical model describes duration of therapy and treatment outcomes for AI alone or in combination with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- ABC. The model was based on overall survival and progression-free survival data from clinical trials and matching-adjusted indirect comparison. Frequency of drug prescriptions in both current and forecast practices was derived from regional surveys. The model was used to estimate the number of lives saved and healthcare system costs when transitioning from current practice to the forecast one by 2030, considering the number of adult patients with HR+/HER2- ABC, who may start considered therapy annually in Russia.

Results. Annually, up to 10,794 patients with HR+/HER2- ABC in Russia are diagnosed and indicated for first-line therapy using CDK 4/6 inhibitors in combination with AI. However, 30 % of them are prescribed suboptimal AI monotherapy. Expanding CDK4/6 inhibitor usage in combination with AI to 83 % with the increase of using ribociclib and reallocating the prescription of drugs according to the forecast practice may lead to reduction in mortality from malignant neoplasms by 934 cases by 2030. Transitioning to the forecast therapy practice will require a 20 % increase in funding.

Conclusion. The use of CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- ABC has a significant and quantifiable impact on reducing cancer-related mortality in Russia.

Keywords: breast cancer, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, overall survival, cancer mortality

For citation: Avxentyev N.A., Bilan E.V., Goryainova A.Yu. et al. Modeling the impact of CDK4/6 inhibitors on reducing cancer mortality. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):56–67. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-56-67>

Введение

По состоянию на 2023 г. злокачественные новообразования (ЗНО) занимали 2-е место в структуре смертности населения России после болезней системы кровообращения [1]. Снижение смертности населения от новообразований (в том числе злокачественных) к 2030 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения [2] является одной из целей реализуемой в Российской Федерации (РФ) государственной программы «Развитие здравоохранения» (далее – госпрограмма). Достижению целевых показателей по большей части способствует использование в реальной практике инновационных и высокоэффективных препаратов, существенно улучшающих прогноз для пациентов в определенных клинических ситуациях.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ: по состоянию на 2023 г. на его долю пришлось 22,5 % всех новых случаев выявления ЗНО [1]. В 2023 г. в структуре смертности населения России обоих полов от ЗНО

РМЖ занимал 5-е место (7,3 %) после рака трахеи, бронхов, легкого (16,9 %), рака желудка (8,6 %), рака ободочной кишки (8,6 %) и рака поджелудочной железы (7,3 %) [1]. Для пациентов с гормонозависимым (HR+) HER2-отрицательным (HER2-) местно-распространенным или метастатическим РМЖ (мРМЖ) в постменопаузе предпочтительной опцией современной терапии первой линии является комбинация ингибиторов ароматазы (ИА) и ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6): абемациклиба, палбоциклиба и рибосициклиба, которые по состоянию на 2024 г. включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и клинические рекомендации по лечению РМЖ [3].

Цель исследования – оценка вклада в снижение смертности населения РФ от новообразований (в том числе злокачественных) в результате расширения практики применения ингибиторов CDK4/6 для лечения HR+/HER2- мРМЖ.

Материалы и методы

Характеристики и численность целевой популяции пациентов. В исследовании рассматривались взрослые пациентки с HR+/HER2– местно-распространенным или метастатическим РМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие терапию по поводу поздних стадий болезни. Методика определения численности целевой популяции пациентов представлена на рис. 1. Источником данных о зарегистрированном числе новых случаев РМЖ без учета зарегистрированных посмертно, доле подтвержденных морфологически диагнозов (99,2 %), а также распределении пациентов по стадиям заболевания I–IV послужил статистический сборник «Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2023 году» [4]. При этом дополнительно были вычтены 3 случая выявления заболевания у пациентов в возрасте 0–19 лет по данным статистического сборника «Злокачественные ново-

образования в России в 2023 году. Заболеваемость и смертность» [1] (формат представления данных в сборнике не позволяет выделить пациентов в возрасте 0–17 лет для более корректной оценки числа случаев выявления у пациентов, не относящихся к взрослым).

По данным литературы [5], у 65 % пациентов заболевание имеет HR+/HER2– подтип.

В соответствии с клиническими рекомендациями [3] выделяют 3 клинических группы РМЖ:

- первично операбельный (резектабельный) РМЖ (0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии);
- местно-распространенный (первично неоперабельный/нерезектабельный) РМЖ (IIIA (кроме T3N1M0), IIB, IIIC стадии);
- мРМЖ или рецидив болезни.

Пациентам со стадией заболевания T1aN0M0 (28 % всех случаев заболевания со стадией T1N0M0 (I стадия) [6])

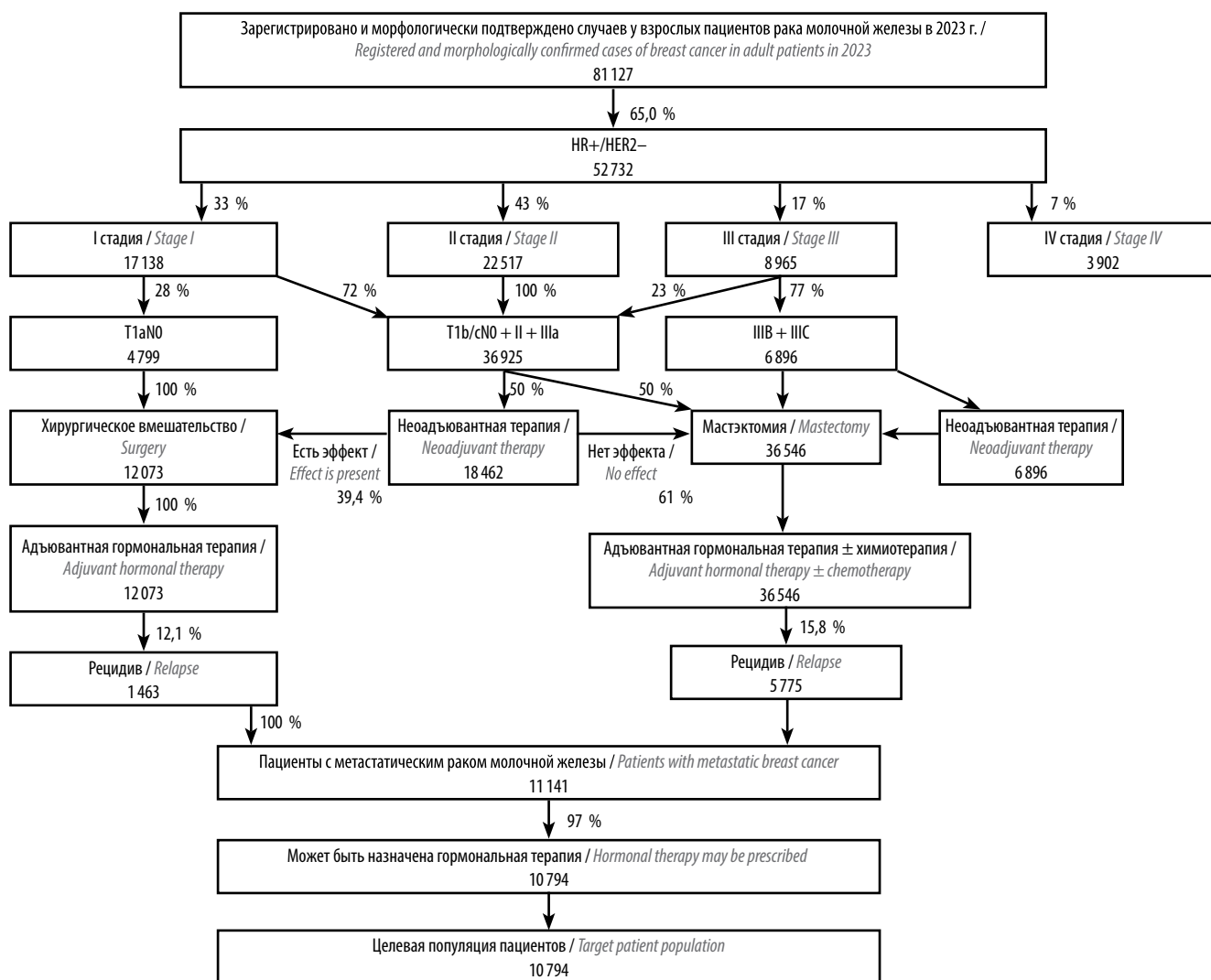


Рис. 1. Алгоритм определения численности целевой популяции пациентов. Составлен авторами на основании данных [3–10]

Fig. 1. Algorithm for determining the size of the target patient population. Compiled by the authors based on data from [3–10]

показано хирургическое вмешательство [3]. Для снижения риска рецидива и смерти всем пациентам после выполнения хирургического вмешательства проводится адъювантная терапия (для рассматриваемой группы пациентов показана только гормональная терапия (ГТ)) [3]. Примерно 12,2 %¹ имеют рецидив болезни, несмотря на проведенную адъювантную ГТ [7, 8]. Таким пациентам может быть показана первая линия терапии по поводу метастатической формы заболевания.

Около 23 % случаев РМЖ, впервые выявленных на III стадии, являются первично операбельными (IIIA) [11]. Вместе с пациентами со стадией заболевания T1b/cN0M0 (I стадия) и со II стадией таким больным возможно проведение хирургического вмешательства, неоадъювантной или адъювантной лекарственной терапии для снижения риска рецидива и смерти. Вероятность назначения хирургического вмешательства или лекарственной терапии предполагалась равной 50 %. Пациентам, ответившим на неоадъювантную терапию (39,4 % по данным [9]), показано проведение хирургического вмешательства. Тактика ведения пациентов с рецидивом заболевания после него была описана ранее.

Пациентам, не ответившим на неоадъювантную лекарственную терапию (60,6 % [9]), показано проведение мастэктомии. Такой же вид лечения показан и па-

циентам с первично неоперабельным РМЖ (IIIB, IIIC; около 77 % случаев РМЖ, впервые выявленных на III стадии [11]) после неоадъювантной лекарственной терапии. После мастэктомии пациентам с HR+/HER2– РМЖ показано проведение адъювантной терапии: ГТ с химиотерапией в ряде случаев [3]. Примерно у 16 %² заболевание рецидивирует, несмотря на проведенную адъювантную терапию [7, 8]. Таким пациентам может быть показана первая линия терапии по поводу метастатической формы заболевания.

Все пациенты с заболеванием, выявленным на IV стадии, были отнесены к группе мРМЖ.

Согласно данным литературы, среди пациентов с HR+/HER2– мРМЖ 97 % пациентов может быть назначена ГТ в первой линии (у 3 % наблюдается висцеральный криз) [10].

Определенная таким образом численность целевой популяции больных HR+/HER2– местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые могут получать терапию комбинацией ингибиторов CDK4/6 и ИА, составила 10 794 пациента ежегодно.

Структура назначений в условиях текущей и предлагаемой практик была сформирована по мнению авторов статьи (табл. 1). Текущая практика соответствовала

Таблица 1. Структура назначений рассматриваемых вариантов терапии больных HR+/HER2– местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы в отдельных регионах России, по мнению авторов, %

Table 1. Prescription patterns of the considered treatment options for patients with HR+/HER2– locally advanced or metastatic breast cancer in selected regions of Russia, %

Вариант терапии Treatment option	Краснодарский край Krasnodar region		Кемеровская область Kemerovo region		Иркутская область Irkutsk region		Ханты-Мансийский автономный округ Khanty-Mansiysk autonomous okrug		Среднее значение Average value	
	Текущая практика Current practice	Предлагаемая практика Forecast practice	Текущая практика Current practice	Предлагаемая практика Forecast practice	Текущая практика Current practice	Предлагаемая практика Forecast practice	Текущая практика Current practice	Предлагаемая практика Forecast practice	Текущая практика Current practice	Предлагаемая практика Forecast practice
Рибосиклиб + ИА Ribociclib + AI	35	40	36	50	51	70	29	39	38	50
Палбосиклиб + ИА Palbociclib + AI	30	30	14	20	30	15	16	16	23	20
Абемасиклиб + ИА Abemaciclib + AI	16	26	9	10	9	10	4	4	10	13
Монотерапия ИА AI monotherapy	19	4	41	20	10	5	51	41	30	18

Примечание. ИА – ингибитор ароматазы.

Note. AI – aromatase inhibitor.

¹Риск развития отдаленных метастазов через 10 лет после завершения ГТ в зависимости от числа пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов [7] был соотнесен с данными о распространенности различных стадий поражения регионарных лимфатических узлов (N0–3) в разрезе стадий РМЖ [8].

²Методика оценки аналогична представленной ранее на основании данных [7, 8].

распределению, действительно на момент проведения исследования (2023 г.). Под предлагаемой практикой понималось расширение практики назначения ингибиторов CDK4/6 и сокращение доли монотерапии ИА. При этом авторы при распределении пациентов в рамках назначения ингибиторов CDK4/6 учитывали данные об эффективности препаратов, наличие различных клинических ситуаций, а также финансовые ограничения региона. Так, авторы предположили, что доли рибоциклиба и абемациклиба увеличатся в среднем на 12 и 3 п. п. соответственно, а доля палбоциклиба сократится на 3 п. п.

Дополнительно были рассмотрены сценарии перевода всех пациентов целевой популяции на терапию ингибиторами CDK4/6 (доля получающих монотерапию ИА в первой линии станет 0 %; доля ингибиторов CDK4/6 будет соответствовать представленной для предлагаемой практики с учетом перенормирования в 100 %), а также вариант перевода всех пациентов целевой популяции на терапию с использованием комбинации рибоциклиб + ИА.

Варианты сравнения. В исследовании рассматривались следующие варианты терапии целевой популяции больных:

- рибоциклиб в режиме перорально 600 мг/сут в течение 21 дня 28-дневного цикла с возможностью снижения до 400 мг/сут и 200 мг/сут в случае развития нежелательных явлений (НЯ) + ИА³;
- палбоциклиб в режиме перорально 125 мг/сут в течение 21 дня 28-дневного цикла с возможностью снижения до 100 мг/сут и 75 мг/сут в случае развития НЯ + ИА;
- абемациклиб в режиме перорально 150 мг 2 раза в сутки с возможностью снижения до 100 мг 2 раза в сутки и 50 мг 2 раза в сутки в случае развития НЯ + ИА;
- монотерапия ИА.

Режимы применения соответствовали клиническим рекомендациям [3], инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов [12–15].

Оценка общей выживаемости пациентов. Горизонт моделирования составил 7 лет и включал период с 2024 по 2030 г.

Для оценки общей выживаемости (ОВ) и прогноза числа смертей были использованы данные о числе пациентов, а также об ОВ пациентов, получающих рассматриваемые варианты терапии.

Для рибоциклиба + ИА данные об ОВ пациентов были получены из материалов рандомизированного клинического исследования (РКИ) MONALEESA-2 [16] (применялась методика экстраполяции с исполь-

зованием лог-логистического распределения, выбранного на основании критерия Акаике). По результатам скорректированного непрямого сравнения [17] рибоциклиб + ИА статистически значимо превосходит палбоциклиб + ИА по критерию ОВ (отношение угроз (ОУ) смерти пациентов на фоне терапии рибоциклибом + ИА по сравнению с пациентами на фоне терапии палбоциклибом + ИА составило 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,48–0,96). Поэтому для пациентов группы палбоциклиб + ИА кривая ОВ была получена путем коррекции параметризованной кривой для рибоциклиба + ИА на соответствующее ОУ:

$$OS_t^{Palbo} = (OS_t^{Ribo})^{(\frac{1}{HR_{Ribo vs Palbo}})}, \quad (1.1)$$

где OS_t^{Palbo} — оценка ОВ в момент времени t для пациентов, получающих терапию вариантом i , $HR_{Ribo vs Palbo}$ — ОУ смерти пациентов в группе терапии рибоциклибом + ИА по сравнению с группой терапии палбоциклибом + ИА.

С учетом отсутствия в литературе данных о наличии преимуществ абемациклиба перед палбоциклибом по критерию ОВ для рассматриваемой группы пациентов, ОВ на фоне терапии абемациклибом + ИА полагалась равной случаю палбоциклиба + ИА. Аналогичным образом моделировалась и ОВ для пациентов, получающих монотерапию ИА: по итогам обновленных результатов РКИ PALOMA-2 [18] статистически значимых различий между палбоциклибом + ИА и ИА в монорежиме установлено не было (ОУ смерти для пациентов на фоне терапии палбоциклибом + ИА по сравнению с пациентами на фоне монотерапии ИА составило 0,956; 95 % ДИ 0,777–1,777).

Моделирование ОВ в целом для всей популяции пациентов в условиях текущей и предлагаемой практик осуществлялось путем расчета средневзвешенного значения ОВ для входящих в них компонент (с учетом частот назначений по данным табл. 1).

Оценка затрат. При оценке расходов учитывались затраты только на лекарственную терапию рассматриваемыми препаратами.

Согласно клиническим рекомендациям, пациент получает терапию ингибиторами CDK4/6 до прогрессирования, поэтому длительность пребывания на терапии моделировалась на основании выживаемости без прогрессирования по данным РКИ [19] и результатам скорректированного непрямого сравнения [17].

Расходы оценивались в соответствии с режимами применения, указанными ранее, и ценами, определенными на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен (табл. 2), с поправкой

³В качестве ИА в исследовании учитывался единственный из данного класса препарат, включенный в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, — анастрозол в режиме перорально 1 мг/сут.

на налог на добавленную стоимость 10 %. В расчетах использовалась стоимость упаковки палбоциклиба 125 мг № 21 (66 733,5 руб. без налога на добавленную стоимость). В случае абемациклиба использовалась цена 66 211,9 руб. без налога на добавленную стоимость, единая для упаковок 50/100/150/200 мг № 56 (достаточно для терапии на протяжении около месяца), а также с ценой за 1 мг активного вещества, в некоторых случаях равной цене упаковок 50/100/150/200 мг № 14 (прочие цены таких упаковок отличаются несущественно).

Поскольку в случае абемациклиба и палбоциклиба использовано плоское ценообразование (разница в 500 руб. между разными упаковками палбоциклиба была принята несущественной), интенсивность дозирования и возможность постепенного снижения дозы препарата в случае развития НЯ на фоне терапии данными препаратами не учитывалась. Для оценки стоимости терапии рибоциклибом использовалась методика, учитывающая данные о структуре назначений препарата в разрезе вариантов доз и представленная в работе [20].

Учитываемые затраты дисконтировались по ставке 5 % годовых в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» [21].

Оценка вклада в снижение смертности. Для оценки числа предотвращенных смертей (сохраненных жизней) при использовании ингибиторов CDK4/6 использовалась методика, предложенная ранее [22, 23]. Горизонт анализа также составлял 7 лет (2024–2030 гг.).

В основе методики оценки вклада лежат данные об ОВ пациентов, получающих лечение рассматриваемыми терапевтическими опциями, а также о численности целевой популяции. Предположим, что ежегодно к терапии в соответствии с текущей и предлагаемой практиками могут приступать по 1 тыс. пациентов (рис. 2).

С учетом оценок ОВ можно определить, сколько пациентов из данной когорты доживут до конца 1-го года: 941 и 938 пациентов среди получающих терапию согласно предлагаемой и текущей практикам соответственно. Таким образом, число предотвращенных смертей за 1-й год составит: $941 - 938 = 3$ случая.

К концу 2-го года в данной когорте пациентов будут живы 820 и 813 больных среди получающих терапию согласно предлагаемой и текущей практикам соответственно; т. е. в первом случае за 2-й год умрут: $941 - 820 = 121$ пациент, во втором случае – $938 - 813 = 125$ пациентов. Таким образом, число предотвращенных смертей за 2-й год составит: $125 - 121 = 4$ случая. К ним также необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при лечении в соответствии с предлагаемой практикой у больных, которые

Таблица 2. Цены лекарственных препаратов, использованные в расчетах
Table 2. Prices of medicines used in calculations

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена, руб. (без налога на добавленную стоимость) Price, RUB (excluding value added tax)	Цена, руб. (с налогом на добавленную стоимость) Price, RUB (including value added tax)	Упаковка Packaging
Рибоциклиб Ribociclib	100 500,0	110 550,0	200 мг № 63 200 mg 63 tablets
Палбоциклиб* Palbociclib*	66 733,5	73 406,8	125 мг № 21 125 mg 21 tablets
	66 211,9	72 833,1	100 мг № 21 100 mg 21 tablets
	66 211,9	72 833,1	75 мг № 21 75 mg 21 tablets
Абемациклиб Abemaciclib	66 211,9	72 833,1	50, 100, 150 или 200 мг № 56 50, 100, 150 or 200 mg 56 tablets
Анастрозол Anastrozole	973,97	1 071,4	1 мг № 28 1 mg 28 tablets

*При расчете цены учитывался только оригинальный препарат; для анастрозола цена рассчитана как медиана зарегистрированных цен в Государственном реестре предельных отпускных цен (с учетом удаления дублирующих записей); цены прочих препаратов рассчитаны на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен для указанной упаковки по состоянию на сентябрь 2024 г.

*When calculating the price, only the original drug was taken into account; for anastrozole, the price was calculated as the median of the prices registered in the State Register of Maximum Selling Prices (taking into account the removal of duplicate entries); the prices of other drugs were calculated based on data from the State Register of Maximum Selling Prices for the specified packaging as of September 2024.

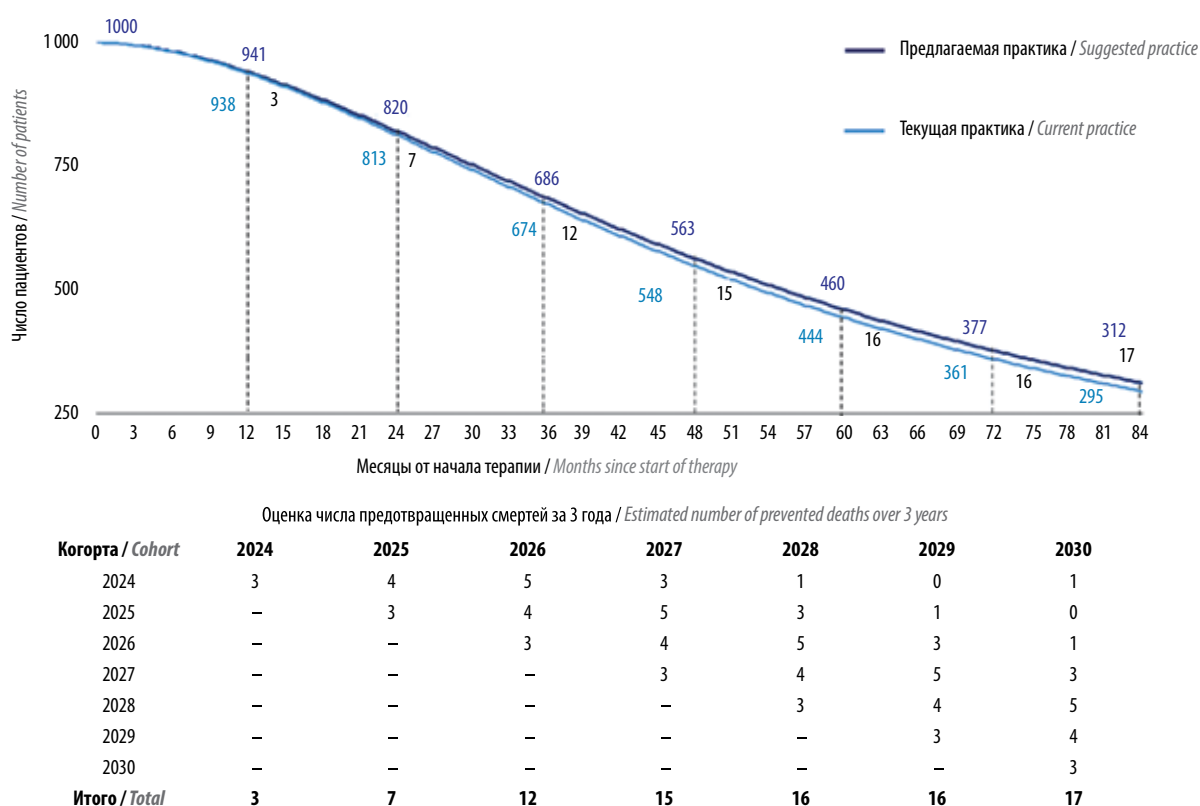


Рис. 2. Схема оценки вклада инновационного препарата в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных, по расчетам авторов

Fig. 2. Scheme for assessing the contribution of an innovative drug to reducing mortality from neoplasms, including malignant, according to the authors' calculations

приступили к терапии во 2-й год, — 3 случая. В результате за 2-й год общее число предотвращенных смертей составит: $4 + 3 = 7$ случаев. Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет.

Таким образом, сохраненная жизнь представляла собой 1 случай предотвращенной смерти в текущей или прогнозируемой практике за весь период моделирования, рассчитанный на основании данных об ОВ в выбранной популяции пациентов. Случаи предотвращенной смерти соответствуют снижению смертности как цели государственной программы по снижению смертности от ЗНО.

Вкладом от использования современных препаратов для лечения больных HR+/HER2– мРМЖ в достижение целей госпрограммы по снижению смертности населения от ЗНО (в %) полагалось частное от деления общего числа сохраненных жизней при переходе от текущей практики к предлагаемой на число смертей, которые необходимо предотвратить в 2024–2030 гг. Оценка такого значения основывалась на данных о фактической смертности населения от онкологических заболеваний в 2023 г. (194,3 случая на 100 тыс. населения по данным [1]) и целевого показателя для 2030 г. (185 случаев на 100 тыс. населения по данным [2]). В предположении о равномерном снижении

смертности от онкологических заболеваний на горизонте 2023–2030 гг. было определено число случаев смерти, которые необходимо предотвратить относительно базового 2023 г.: 1991 случай в 2024 г., 3967 случаев в 2025 г., 5930 случаев в 2026 г., 7879 случаев в 2027 г., 9814 случаев в 2028 г., 11 736 случаев в 2029 г., 13 645 случаев в 2030 г.

Анализ чувствительности. В работе был проведен анализ чувствительности общего числа сохраненных жизней при переходе к предлагаемой практике (по сравнению с текущей практикой) к изменениям основных предпосылок модели: эффективность комбинации рибоциклиб + ИА по критерию ОВ, сравнительная эффективность палбоциклиба + ИА и рибоциклиба + ИА по критерию ОВ, доли пациентов, получающих рассматриваемые терапевтические опции в условиях предлагаемой практики, численность целевой популяции пациентов.

Результаты

Оценка числа сохраненных жизней и снижения смертности от РМЖ. Согласно полученным оценкам, терапия в соответствии с предлагаемой практикой за 7 лет позволяет сохранить 934 жизни (1,32–2,15 % числа смертей, которые необходимо предотвратить для достижения целей госпрограммы; табл. 3).

Оценка дополнительных затрат и стоимости 1 сохраненной жизни. Оценки стоимости терапии целевой популяции больных в условиях текущей и предлагаемой практик представлены на рис. 3: разница в расходах варьирует в диапазоне +1,31–2,66 млрд руб. Всего за 7 лет разница в расходах составляет 15,47 млрд руб.: 79,25 млрд руб. в случае терапии целевой популяции больных в соответствии с текущей практикой и 94,72 млрд руб. — в соответствии с предлагаемой.

С учетом оценок числа предотвращенных смертей и потребности в дополнительном финансировании при переходе от текущей практики к предлагаемой была определена стоимость 1 сохраненной жизни (табл. 4): 16,56 млн руб. в среднем за 7 лет, что

примерно в 4,7 раза выше 3-кратного внутреннего валового продукта на душу населения (3 530 062,1 руб.), опубликованного на портале Министерства здравоохранения Российской Федерации [24].

Анализ чувствительности. Наибольшее влияние на полученные результаты оказывают предпосылки относительно сравнительной эффективности комбинаций палбоциклиб + ИА и рибоциклиб + ИА по критерию ОВ, а также численность целевой популяции пациентов (рис. 4).

При этом даже в случае колебания ключевых предположений исследования в широких диапазонах сохраняется основной вывод исследования: переход к предлагаемой практике позволяет сохранять жизни больных.

Таблица 3. Оценка числа предотвращенных смертей и вклада в достижение целевых показателей госпрограммы, по расчетам авторов с учетом данных [1, 2]
Table 3. Number of deaths prevented and the contribution to achieving the target indicators of the state program, according to the authors' calculations, taking into account data [1, 2]

Год Year	Число смертей, которые необходимо предотвратить относительно 2023 г. для достижения цели госпрограммы Number of deaths that need to be prevented relative to 2023 to achieve the state program goal	Переход к предлагаемой практике Transition to the forecast practice	
		Число предотвращенных смертей Number of deaths prevented	Вклад в достижение целевого показателя, % Contribution to achieving the target indicator, %
2024	1 991	27	1,38
2025	3 967	79	2,00
2026	5 930	127	2,15
2027	7 879	160	2,03
2028	9 814	177	1,81
2029	11 736	183	1,56
2030	13 645	180	1,32
Всего Total	—	934	—

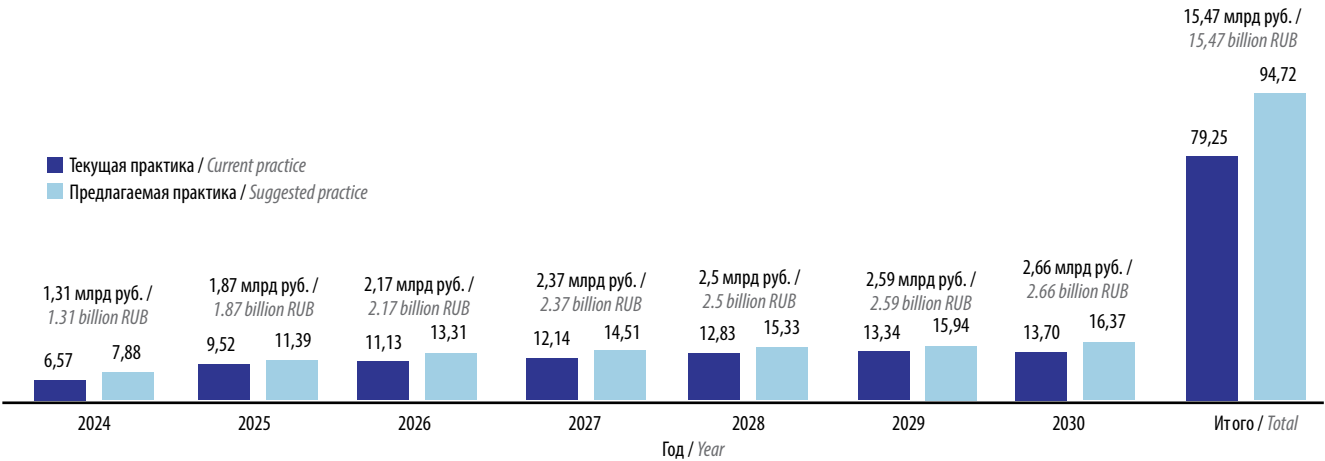


Рис. 3. Сравнение годовых расходов бюджета по расчетам авторов, млрд руб.
Fig. 3. Comparison of annual budget expenditures according to the authors' calculations, billion RUB

Таблица 4. Оценка стоимости 1 сохраненной жизни по расчетам авторов

Table 4. Cost per life saved according to the authors' calculations

Год Year	Переход к предлагаемой практике Transition to the forecast practice	
	Дополнительные затраты, млрд руб. Additional costs, billion RUB	Стоимость 1 сохраненной жизни, млн руб. Cost per life saved, million RUB
2024	1,31	47,52
2025	1,87	23,55
2026	2,17	17,09
2027	2,37	14,79
2028	2,5	14,10
2029	2,59	14,21
2030	2,66	14,78
Итого Total	15,47	16,56

Сравнительная эффективность палбоциклиба с ингибитором ароматазы против рибозициклиба с ингибитором ароматазы по критерию общей выживаемости 1,04...2,08 / Comparative efficacy of palbociclib with aromatase inhibitor versus ribociclib with aromatase inhibitor in terms of overall survival 1.04...2.08

Численность целевой популяции пациентов 0,5...1,5 / The target patient population size is 0.5...1.5

Доля пациентов, получающих терапию рибозициклибом с ингибитором ароматазы, в условиях предлагаемой практики ± 5 п. п. / The proportion of patients receiving ribociclib therapy with aromatase inhibitor in proposed practice ± 5 p. p.

Доля пациентов, получающих терапию палбоциклибом с ингибитором ароматазы, в условиях предлагаемой практики ± 5 п. п. / The proportion of patients receiving palbociclib therapy with aromatase inhibitor in proposed practice ± 5 p. p.

Доля пациентов, получающих монотерапию ингибитором ароматазы, в условиях предлагаемой практики ± 5 п. п. / The proportion of patients receiving aromatase inhibitor monotherapy in proposed practice ± 5 p. p.

Доля пациентов, получающих терапию абемациклибом с ингибитором ароматазы, в условиях предлагаемой практики ± 5 п. п. / The proportion of patients receiving abemaciclib therapy with aromatase inhibitor in proposed practice ± 5 p. p.

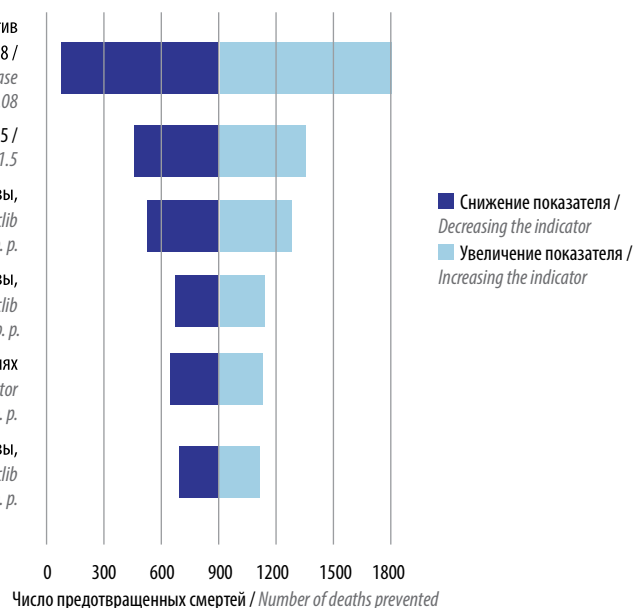


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности числа предотвращенных смертей за 7 лет в результате перехода к предлагаемой практике по расчетам авторов

Fig. 4. Results of the sensitivity analysis of the number of deaths prevented over seven years as a result of the transition to the forecast practice, according to the authors' calculations

Обсуждение

Согласно материалам РКИ MONALEESA-2 [16], рибозициклиб статистически значимо превзошел плацебо по критерию ОВ: ОУ смерти пациентов на фоне терапии рибозициклибом + ИА по сравнению с группой плацебо составило 0,76; 95 % ДИ 0,63–0,93. Это позволяет доказанно снижать смертность от РМЖ в России при добавлении данного препарата к стандартным режимам ГТ. Следует отметить, что, согласно результатам РКИ

PALOMA-2 [18] и MONARCH 3 [25], в случае палбоциклиба и абемациклиба подобного статистически значимого преимущества не было достигнуто.

Следует отметить, что ингибиторы CDK4/6 уже активно применяются у пациентов в рассматриваемой клинической ситуации, что сказывается на относительно небольшом вкладе в снижение смертности при переходе к структуре назначений рассматриваемых препаратов в соответствии с предлагаемой практикой.

В случае, если в условиях предлагаемой практики все пациенты будут получать только ингибиторы CDK4/6 (доля получающих монотерапию ИА в первой линии станет 0 %), вклад в снижение смертности за 7 лет может составить до 1756 жизней (2,48–4,03 % числа смертей, которые необходимо предотвратить для достижения целей госпрограммы); если все пациенты будут получать только комбинацию рибоциклиб + ИА, такой показатель достигнет уровня 4 846 жизней (7,16–11,13 %) соответственно.

Данные региональных опросов показывают, что существует запрос на расширение практики применения ингибиторов CDK4/6 у пациентов с HR+ HER2– мПМЖ. Однако не во всех регионах бюджет располагает возможностями обеспечения всех пациентов дорогостоящей эффективной терапией. Поэтому в условиях ограниченного финансирования возможно рассматривать варианты перемещения пациентов между различными вариантами инновационной дорогостоящей терапии. При сохранении доли больных, получающих монотерапию ИА, на уровне 30 % и перераспределении пациентов между ингибиторами CDK4/6 пропорционально долям в предлагаемой практике⁴, представленным в табл. 1, за счет достоверного увеличения ОВ расширение доли использования рибоциклиба позволяет снизить смертность на 336 случаев за 7 лет, не приводя при этом к чрезмерному росту бюджетных расходов (+1,01 млрд руб. за 7 лет). В итоге средняя стоимость 1 сохраненной жизни при таком перераспределении составит около 3 млн руб., что на 15 % ниже 3-кратного внутреннего валового продукта на 1 человека населения.

К числу ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов, относится использование данных зарубежных клинических исследований для моделирования длительности терапии и выживаемости пациентов. В условиях системы здравоохранения РФ выводы, полученные в ходе зарубежных исследований, не всегда могут быть применимы. Кроме того, сравнительная эффективность комбинаций палбоциклиб + ИА и рибоциклиб + ИА моделировалась на основе результатов скорректированного непрямого сравнения, а не РКИ, что снижает достоверность различий. При этом необходимо иметь в виду, что ряд сетевых

метаанализов и не прямых сравнений, в том числе скорректированных, не выявили статистически значимую разницу в ОВ между комбинациями палбоциклиб + ИА и рибоциклиб + ИА в рассматриваемой клинической ситуации [26]. Вместе с тем первые данные критического подхода к собственной клинической практике показывают результаты, близкие к данным регистрационных исследований [27, 28].

Во-вторых, мы не учитывали иные прямые медицинские затраты, связанные с применением вариантов сравнения (например, купирование НЯ, расходы на мониторинг терапии, терапию последующих линий). В реальности разница в затратах на 1 пациента может оказаться иной.

В-третьих, при оценке численности целевой популяции для учета только взрослых пациентов из расчетов были исключены пациенты в возрасте до 19 лет, поскольку особенности представления данных в используемом статистическом сборнике [1] не позволяют выделить больных только до 18 лет. При этом число таких случаев из года в год остается достаточно незначительным по сравнению с общей численностью целевой популяции, что позволяет судить об их несущественном влиянии на полученные результаты.

Выводы

1. Ежегодно в России до 10794 пациентов с HR+/HER2– мПМЖ могут приступать к первой линии терапии с использованием ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА, при этом 30 % из них в настоящее время получают неоптимальную терапию ИА в монорежиме.
2. При увеличении частоты применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ИА до 83 % и перераспределении назначения препаратов в рамках предлагаемой практики на горизонте до 2030 г. возможно снижение смертности от ЗНО на 934 случая.
3. Переход к предполагаемой практике терапии потребует дополнительного финансирования в размере 1,31–2,66 млрд руб. в год.
4. Применение ингибиторов CDK4/6 для лечения пациентов с HR+/HER2– мПМЖ позволяет достичь количественно измеримого вклада в снижение смертности от ЗНО в России.

⁴Доли рибоциклиба, палбоциклиба, абемациклиба среди пациентов, не получающих ИА в монорежиме, в текущей практике составляют 54, 23 и 10 %, в рассматриваемом сценарии – 60, 25 и 15 % соответственно.

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy medicinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Постановление Правительства Российской Федерации № 2161 от 29 ноября 2022 г. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 2161 of November 29, 2022. (In Russ.).
3. Клинические рекомендации «Пак молочной железы». 2021 г. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379>. Clinical guidelines "Breast cancer". 2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379>. (In Russ.).
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy medicinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
5. Andrahennadi S., Sami A., Manna M. et al. Current landscape of targeted therapy in hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer. *Curr Oncol* 2021;28(3):1803–22. DOI: 10.3390/curroncol28030168
6. Elias A.D. Management of small T1a/bN0 breast cancers. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2012;32(1):10–9.
7. Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
8. Chakraborty A., Kumar Bose Ch., Basak J. et al. Determinants of lymph node status in women with breast cancer: A hospital based study from eastern India. *Indian J Med Res* 2016;143(Suppl):S45–51. DOI: 10.4103/0971-5916.191761
9. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика. Современная онкология 2017;19(1):9–16. Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Evolution of the neoadjuvant approach in primary resectable breast cancer in the last decade: a fashionable trend or real clinical practice. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2017;19(1):9–16. (In Russ.).
10. Султанбаев А.В., Фатыхов Р.И., Гладков О.А. и др. Режимы фармакотерапии пациенток с гормонозависимым (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) метастатическим раком молочной железы в рутинной клинической практике (результаты неинтервенционного ретроспективного исследования). Медицинский алфавит 2023;31:7–14. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-7-14 Sultanbaev A.V., Fatykhov R.I., Gladkov O.A. et al. Pharmacotherapy regimens for patients with hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor 2 negative (HER2–) metastatic breast cancer in routine clinical practice (results of non-interventional retrospective study). *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2022;31:7–14. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-7-14
11. Переводчикова Н.И. Неoadъювантная терапия больных местнораспространенным неоперабельным раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия 2012;34:21–5. Perevodchikova N.I. Neoadjuvant therapy of patients with locally advanced inoperable breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2012;34:21–5. (In Russ.).
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рисарг. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c78799f-78b4-4eb6-bcb9-3b081d786cb6&t=. Instructions for medical use of the drug Risarg. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c78799f-78b4-4eb6-bcb9-3b081d786cb6&t=. (In Russ.).
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Итулси. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e28f2eb4-476d-4074-bd8d-8ee882fdbc27&t=. Instructions for medical use of the drug Itulsi. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e28f2eb4-476d-4074-bd8d-8ee882fdbc27&t=. (In Russ.).
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зенлистик. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cfcecf9d-dc39-4b21-beb8-183f75f9cf2b&t=. Instructions for medical use of the drug Zenlistik. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cfcecf9d-dc39-4b21-beb8-183f75f9cf2b&t=. (In Russ.).
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Анастрозол. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=359a40f4-38e0-4f35-b3ec-f55d39aabe44&t=. Instructions for medical use of the drug Anastrozole. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=359a40f4-38e0-4f35-b3ec-f55d39aabe44&t=. (In Russ.).
16. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386(10):942–50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663
17. Jhaveri K. Matching adjusted indirect comparison of PFS & OS comparing ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole as first-line treatment of HR+/HER2– ABC: Analysis based on updated PFS & final OS results of MONALEESA-2 & PALOMA-2. *Eur J Cancer* 2022;175:S2, S3.
18. Finn R.S., Rugo H., Dieras V. et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL + LET) versus placebo plus letrozole (PBO + LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *JCO* 2022;40:LBA1003.
19. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(7):1541–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
20. Авксентьев Н.А., Журавлева М.В., Пазухина Е.М. и др. Фармакоэкономическое исследование применения препарата рибосиклиб в 1-й линии терапии HER2-отрицательного гормонозависимого местно-распространенного или метастатического рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(2):21–35.

- Avxentyev N.A., Zhuravleva M.V., Pazukhina E.M. et al. Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib for the first-line treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2018;15(2):21–35. (In Russ.).
21. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2020/07/mr-po-isp.matem.modelir.v-kei-i-issl.s-isp.-analiza-vliyan.na-byudzheta.pdf>. Methodological recommendations for the use of mathematical modeling in clinical and economic research and research using budget impact analysis. Available at: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2020/07/mr-po-isp.matem.modelir.v-kei-i-issl.s-isp.-analiza-vliyan.na-byudzheta.pdf>. (In Russ.).
22. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии* 2021;67(6):768–76. Avxentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Assessment of the contribution of the use of modern antitumor drugs to achieving the goals of the federal project to combat cancer. *Voprosy onkologii* = Issues of Oncology 2021;67(6):768–76. (In Russ.).
23. Авксентьев Н.А. Обновленная оценка влияния применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». *Вопросы онкологии* 2023;69(2). Avxentyev N.A. Updated assessment of the impact of the use of modern drugs for the treatment of lung cancer on the key indicators of the Federal Project “Fight against cancer”. *Voprosy onkologii* = Issues of Oncology 2023;69(2). (In Russ.).
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Перечень лекарственных препаратов. Доступно по: <https://plp.minzdrav.gov.ru>. Ministry of Health of Russia. List of drugs. Available at: <https://plp.minzdrav.gov.ru>. (In Russ.).
25. Goetz M.P., Toi M., Huober J. et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2-advanced breast cancer: Final overall survival results of MONARCH 3. *Ann Oncol* 2024;35(8):718–27. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.04.013
26. Авксентьев Н.А., Андреяшкина Н.А., Артамонова Е.В. и др. Эффективность ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 для лечения гормоночувствительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в первой линии терапии: систематический обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2024;20(1):64–81. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-64-81 Avxentyev N.A., Andreyashkina N.A., Artamonova E.V. et al. Effectiveness of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for the treatment of hormone-sensitive HER2-negative metastatic breast cancer in first-line therapy: A systematic literature review. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):64–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-64-81
27. Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко Р.А. и др. Эволюция CDK4/6-ингибитора абемациклиба: от паллиативной к адъювантной терапии. Клинический опыт применения абемациклиба у больных гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы. *Медицинский совет* 2022;16(9):40–8. Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Murashko R.A. et al. Evolution of the CDK4/6 inhibitor abemaciclib: From palliative to adjuvant therapy. Clinical experience with abemaciclib in patients with hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2022;16(9):40–8. (In Russ.).
28. Горяинова А.Ю., Мурашко Р.А., Шаров С.В. и др. Анализ региональной клинической практики применения CDK4/6-ингибитора рибосиклиба как механизма интеграции научно-исследовательского подхода в организацию лекарственного обеспечения. *Медицинский совет* 2023;17(11):119–31. DOI: 10.21518/ms2023-201 Goryainova A.Yu., Murashko R.A., Sharov S.V. et al. Analysis of regional clinical practice of using the CDK4/6 inhibitor ribociclib as a mechanism for integrating a research approach into the organization of drug provision. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2023;17(11):119–31. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-201

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Authors' contributions. All authors made equivalent contributions to the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>
А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>
Е.В. Билан / E.V. Bilan: <https://orcid.org/0009-0009-5872-6035>

Конфликт интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.
Conflict of interest. The authors bear full responsibility for the content of the publication and editorial decisions. The authors declare no conflict of interest and confirm the accuracy, independence and objectivity of the data contained in the publication.

Финансирование. Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов.

Funding. The article was published by order and with financial support from Novartis Pharma LLC in accordance with the internal policies of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The opinion of Novartis Pharma LLC may differ from the opinion of the authors.

Статья поступила: 02.12.2024. **Принята к публикации:** 23.12.2024. **Опубликована онлайн:** 25.04.2025.
Article submitted: 02.12.2024. **Accepted for publication:** 23.12.2024. **Published online:** 25.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-68-74>

Отдаленные результаты лечения пациенток с распространенным раком яичников после интервальной и отложенной циторедуктивной операции: ретроспективное одноцентровое исследование

П.И. Сорокин, Д.О. Уткин, М.В. Новожилов, З.Т. Абдурагимова, С.Е. Куликова

ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, пос. Истра, 27

Контакты: Павел Игоревич Сорокин sor-pavel@ya.ru

Введение. При невозможности выполнения первичной циторедукции при распространенном раке яичников применяется неоадъювантная химиотерапия. Данные об оптимальном количестве циклов перед операцией противоречивы. Мы провели ретроспективное исследование, сравнивающее отдаленные результаты после интервальной и отложенной циторедуктивной операции.

Цель исследования – сравнить отдаленные результаты лечения пациенток, которым проводилось 3–4 или 5–6 циклов химиотерапии перед циторедуктивной операцией.

Материалы и методы. В исследование было включено 115 пациенток с IIIC–IVB стадиями рака яичников, которым проводилась неоадъювантная химиотерапия, а затем циторедуктивная операция в Московской городской онкологической больнице № 62 в период с января 2018 г. по декабрь 2021 г. В группу интервальных циторедукций вошли пациентки, которым проводилось 3–4 цикла химиотерапии ($n = 58$), в группу отложенных циторедукций – пациентки, получившие 5–6 циклов химиотерапии ($n = 57$). Первичная конечная точка исследования – общая выживаемость, вторичная – выживаемость без прогрессирования.

Результаты. Медиана безрецидивной выживаемости в группе интервальных циторедукций – 18 мес, в группе отложенных циторедукций – 16 мес ($p > 0,05$). Медиана выживаемости составила 47 мес в группе интервальных циторедукций и 47 мес в группе отложенных циторедукций ($p > 0,05$).

Выводы. Количество циклов неоадъювантной химиотерапии не влияло на общую и безрецидивную выживаемость пациенток с распространенным раком яичников.

Ключевые слова: распространенный рак яичников, неоадъювантная химиотерапия, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Сорокин П.И., Уткин Д.О., Новожилов М.В. и др. Отдаленные результаты лечения пациенток с распространенным раком яичников после интервальной и отложенной циторедуктивной операции: ретроспективное одноцентровое исследование. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):68–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-68-74>

Remote results of treatment of patients with advanced ovarian cancer after interval and delayed cytoreductive surgery: a retrospective single-center study

P.I. Sorokin, D.O. Utkin, M.V. Novozhilov, Z.T. Abduragimova, S.E. Kulikova

Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Healthcare Department; 27 Istra Settlement, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Pavel Igorevich Sorokin sor-pavel@ya.ru

Background. Neoadjuvant chemotherapy is an option for the treatment of advanced ovarian cancer. The data about optimal chemotherapy cycles before surgery is contradictory. We conducted a retrospective study to evaluate long-term outcomes following interval and delayed cytoreductive surgeries.

Aim. To compare long-term outcomes following interval and delayed cytoreductive surgeries.

Materials and methods. The study included 115 patients who suffered from advanced ovarian cancer (IIIC–IVB stages) and were operated in Moscow City Oncology Hospital No. 62 after 3–4 (interval cytoreductive surgery; $n = 58$) or 5–6 cycles (delayed cytoreductive surgery; $n = 57$) of neoadjuvant chemotherapy between January 2018 and December 2021. The primary endpoint is overall survival; secondary endpoint is disease-free survival.

Results. Median disease-free survival was 18 months in the interval cytoreductive surgery group and 16 months in the delayed cytoreductive surgery group ($p > 0.05$). Median overall survival was 47 months in both groups ($p > 0.05$).

Conclusion. The number of cycles of neoadjuvant chemotherapy did not affect overall and disease-free survival in patients with advanced ovarian cancer.

Keywords: advanced ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, disease-free survival

For citation: Sorokin P.I., Utkin D.O., Novozhilov M.V. et al. Remote results of treatment of patients with advanced ovarian cancer after interval and delayed cytoreductive surgery: a retrospective single-center study. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(1):68–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-68-74>

Введение

Рак яичников (РЯ) остается наиболее летальным заболеванием среди всех злокачественных опухолей женской репродуктивной системы [1]. Большинство случаев РЯ выявляется на III–IV стадиях, основной метод лечения которых – циторедуктивная операция в сочетании с химиотерапией (ХТ) и таргетной терапией [2]. Первичная циторедукция – стандарт лечения, согласно отечественным и зарубежным рекомендациям. Неoadъювантная ХТ может быть использована у пациенток, которым невозможно проведение полной или оптимальной циторедукции из-за распространенности опухолевого процесса и/или отягощенного соматического статуса [3, 4]. Однако все проведенные рандомизированные исследования не показали преимуществ первичной циторедуктивной операции в сравнении с интервальной [5–8]. Несмотря на ограничения каждого из исследований и их критику, на протяжении последних лет отмечается тенденция к росту частоты выполнения интервальной циторедукции (ИЦР) [9].

Интервальной циторедукцией принято считать операцию, выполненную после 3–4 циклов неoadъювантной ХТ. Такое количество циклов ХТ получено из метаанализа, показавшего снижение общей выживаемости на 4 мес на каждый дополнительный цикл ХТ между 3-м и 6-м [10]. Однако консенсус по количеству циклов неoadъювантной ХТ в настоящее время не достигнут из-за отсутствия проспективных исследований и высокого риска системных ошибок отбора в опубликованных работах. Появляются данные, показывающие приемлемые показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациенток с достигнутой полной циторедукцией после 5–6 циклов ХТ [11, 12].

Нам не удалось найти русскоязычные публикации о влиянии количества циклов неoadъювантной ХТ на отдаленные результаты лечения пациенток с распространенным РЯ. Для этого мы провели ретроспективное когортное исследование на базе высокопотоковой городской онкологической больницы. Нулевая гипотеза заключалась в отсутствии влияния количест-

ва циклов неoadъювантной ХТ на общую и безрецидивную выживаемость.

Цель исследования – сравнить отдаленные результаты лечения пациенток, которым проводилось 3–4 или 5–6 циклов ХТ перед циторедуктивной операцией.

Материалы и методы

В исследование включались пациентки с IIIC–IVB стадиями РЯ, проходившие лечение в отделении онкогинекологии Московской городской онкологической больницы № 62 в период с января 2018 г. по декабрь 2021 г. Критериями включения являлся морфологически верифицированный РЯ, по поводу которого проводилась неoadъювантная ХТ, а затем интервальная (после 3–4 циклов ХТ) или отложенная (после 4–6 циклов) циторедуктивная операция. Перед началом лечения всем пациенткам выполнялись компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза, гастроскопия, колоноскопия и определение уровня СА-125. При выявлении плеврального выпота проводилась плевральная пункция и цитологическое исследование полученной жидкости. После 3 циклов ХТ всем пациенткам выполнялась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям RECIST 1.1. Каждый случай обсуждался после 3-х циклов ХТ на онкологическом консилиуме. При сохраняющемся асците, гидротораксе, необходимости ожидания госпитализации >3 нед либо ухудшении эпидемиологической обстановки во время пандемии COVID-19 проводились дополнительные 3 цикла неoadъювантной ХТ, а затем отложенная циторедукция (ОЦР). Наблюдение после завершения лечения проводилось участковым онкологом. Алгоритм наблюдения включал определение уровня СА-125, выполнение ультразвукового исследования брюшной полости, малого таза каждые 3 мес в течение первых 2 лет наблюдения, затем каждые 6 мес. При выявлении повышенного уровня СА-125, появлении симптомов или изменений по данным ультразвукового

исследования выполнялась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, малого таза.

Первичной конечной точкой настоящего исследования являлась общая выживаемость, вторичными конечными точками — выживаемость без прогрессирования, количество послеоперационных осложнений.

Выживаемость без прогрессирования определялась как время от начала неоадьювантной ХТ до появления рецидива. Рецидивом считалась дата обнаружения опухоли по данным какого-либо визуализирующего метода исследования. Повышение уровня СА-125 без клинически определяемой опухоли (биохимический рецидив) не считалось рецидивом. Общая выживаемость определялась как время от начала неоадьювантной ХТ до смерти от любой причины.

Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS 26, общая и безрецидивная выживаемость сравнивались с помощью *log-rank*-теста.

Для оценки количественных данных использовался *t*-критерий Стьюдента, для оценки порядковых и качественных данных — χ^2 .

Результаты

В период с января 2018 г. по декабрь 2021 г. было идентифицировано 115 пациенток, соответствующих критериям включения. В группу ИЦР было включено 58 пациенток, в группу ОЦР — 57. Предоперационные характеристики групп представлены в табл. 1. Статистически значимо группы отличались только по частоте выполненной диагностической лапароскопии для верификации диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса перед началом неоадьювантной ХТ (91 % в группе ИЦР, 82 % в группе ОЦР, $p < 0,05$). Возраст пациенток, индекс массы тела, статус по ECOG, стадия заболевания, ответ на лечение не различались между группами.

Таблица 1. Предоперационные характеристики групп

Table 1. Preoperative characteristics of the groups

Показатель Parameter	Интервальная циторедукция ($n = 58$) Interval cytoreduction ($n = 58$)	Отложенная циторедукция ($n = 57$) Delayed cytoreduction ($n = 57$)	p
Возраст (медиана, межквартильный размах), лет Age (median, interquartile range), years	62 (52–72)	63 (53–73)	$>0,05$
Среднее время наблюдения, мес Average observation time, months	47	42	$>0,05$
Индекс массы тела (среднее, межквартильный размах), кг/м ² Body mass index (mean, interquartile range), kg/m ²	26,9 (21,9–31,9)	27,2 (21,9–32,5)	$>0,05$
Статус по ECOG, n (%): ECOG status, n (%): ECOG 0 ECOG 1 ECOG 2	33 (57) 24 (41) 1 (2)	35 (61) 21 (37) 1 (2)	$>0,05$
Высокодифференцированная серозная аденокарцинома, n (%) High grade serous adenocarcinoma, n (%)	57 (98)	56 (98)	$>0,05$
IIIC стадия, n (%) IIIC stage, n (%)	37 (64)	27 (47)	$>0,05$
IV стадия, n (%) IV stage, n (%)	21 (36)	30 (53)	$>0,05$
Диагностическая лапароскопия, n (%) Diagnostic laparoscopy, n (%)	53 (91)	47 (82)	$<0,05$
Радиологическая оценка ответа (RECIST 1.1), n (%): Radiological assessment of response (RECIST 1.1), n (%): полный ответ complete response частичный ответ partial response стабилизация stabilization	5 (9) 40 (69) 13 (22)	3 (5) 48 (84) 6 (11)	$>0,05$

Интра- и послеоперационные характеристики групп представлены в табл. 2. В обеих группах операция начиналась со срединной лапаротомии, после чего проводилась интраоперационная ревизия. Минимальный объем операции включал гистерэктомию с двусторонней аднексэктомией (если матка не была удалена ранее), а также оментэктомию. В случае, когда было возможно проведение полной циторедукции, объем операции дополнялся перитонэктомией и висцеральными резекциями. Частота последних была низкой в обеих группах: по одной колоректальной резекции в группе ИЦР и ОЦР. Частота полных циторедукций была выше в группе ОЦР, чем в группе ИЦР (49 и 38 % соответственно, $p < 0,05$). При этом оптимальная циторедукция была выполнена в 45 % случаев в группе ИЦР и в 19 % случаев в группе ОЦР ($p < 0,05$). Неоптимальные циторедукции чаще проводились в группе ОЦР (32 % против 17 % в группе ИЦР, $p < 0,05$). Выраженность патоморфологического ответа

опухоли на ХТ не отличалась между группами. Пациентки группы ИЦР чаще получали поддерживающую терапию бевацизумабом, чем пациентки группы ОЦР (58 и 28 % соответственно, $p < 0,05$). Частота использования PARP-ингибиторов была одинаковой в обеих группах ($p < 0,05$).

Выживаемость. Среднее время наблюдения составило 47 мес в группе ИЦР и 42 мес в группе ОЦР ($p > 0,05$). Медиана безрецидивной выживаемости в группе ИЦР – 18 мес, в группе ОЦР – 16 мес ($p > 0,05$). Медиана выживаемости составила 47 мес в группе ИЦР и 47 мес в группе ОЦР ($p > 0,05$). Кривые выживаемости представлены на рис. 1 и 2.

Мы провели подгрупповой анализ у пациенток обеих групп в зависимости от объема остаточной опухоли. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23 мес в группе полных циторедукций ($n = 50$), 19 мес у пациенток с остаточной опухолью < 1 см ($n = 37$) и 13 мес в группе пациенток с остаточной опухолью

Таблица 2. Объем операции, послеоперационные осложнения, лекарственная терапия

Table 2. Operative details, postoperative complications, medical treatment

Показатель Parameter	Интервальная циторедукция ($n = 58$) Interval cytoreduction ($n = 58$)	Отложенная циторедукция ($n = 57$) Delayed cytoreduction ($n = 57$)	p
Перитонэктомия Peritonectomy	12 (21)	9 (16)	$> 0,05$
Полная циторедукция (отсутствие опухоли) Complete cytoreduction (absence of tumor)	22 (38)	28 (49)	$< 0,05$
Оптимальная циторедукция (опухоль < 1 см) Optimal cytoreduction (tumor < 1 cm)	26 (45)	11 (19)	
Неоптимальная циторедукция (опухоль > 1 см) Suboptimal cytoreduction (tumor > 1 cm)	10 (17)	18 (32)	
Послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo I–IV) Postoperative complications (Clavien–Dindo I–IV)	6 (10)	11 (19)	$> 0,05$
Патоморфологический ответ: Pathological response:			$> 0,05$
CRS 1 (отсутствие ответа или минимальный ответ) CRS 1 (no response or minimal response)	10 (17)	10 (18)	
CRS 2 (частичный ответ) CRS 2 (partial response)	30 (52)	28 (49)	
CRS 3 (полный ответ) CRS 3 (complete response)	15 (26)	14 (25)	
неизвестен no data	3 (5)	5 (9)	
Поддерживающая терапия бевацизумабом Maintenance therapy with bevacizumab	36 (58)	16 (28)	$< 0,05$
Поддерживающая терапия PARP-ингибиторами Maintenance therapy with PARP inhibitors	9 (16)	8 (14)	$> 0,05$
Операции по поводу рецидива заболевания Surgeries for recurrent disease	5 (9)	1 (2)	$> 0,05$

Примечание. CRS – лечебный патоморфоз.

Note. CRS – the chemotherapy response score.

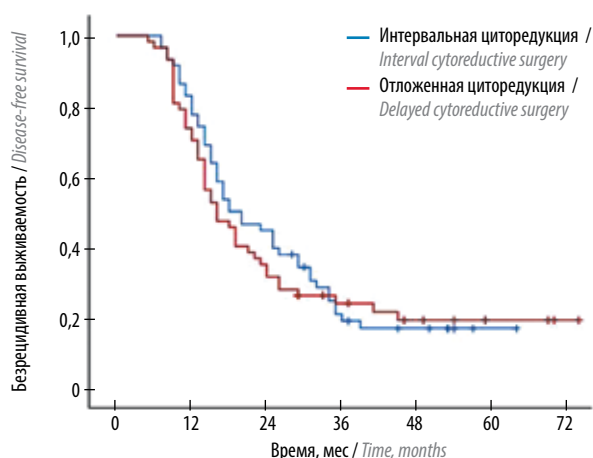


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость

Fig. 1. Disease-free survival

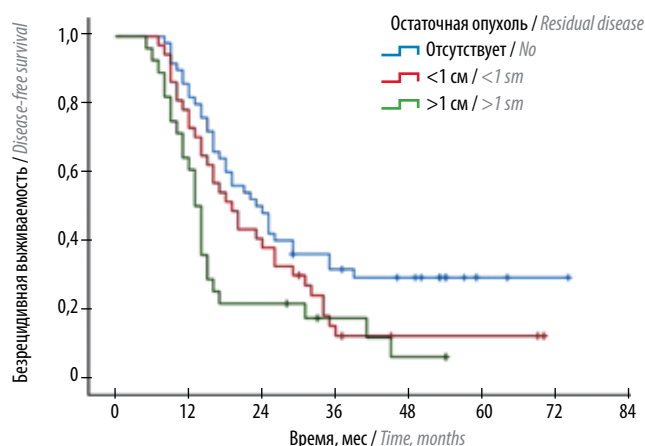


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от объема остаточной опухоли

Fig. 3. Disease-free survival according to residual disease

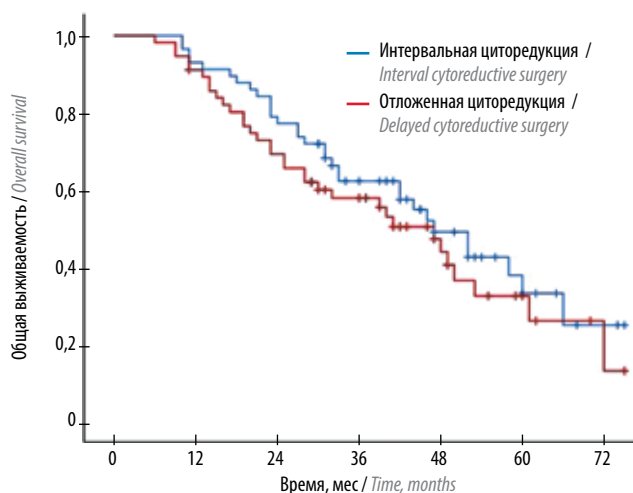


Рис. 2. Общая выживаемость

Fig. 2. Overall survival

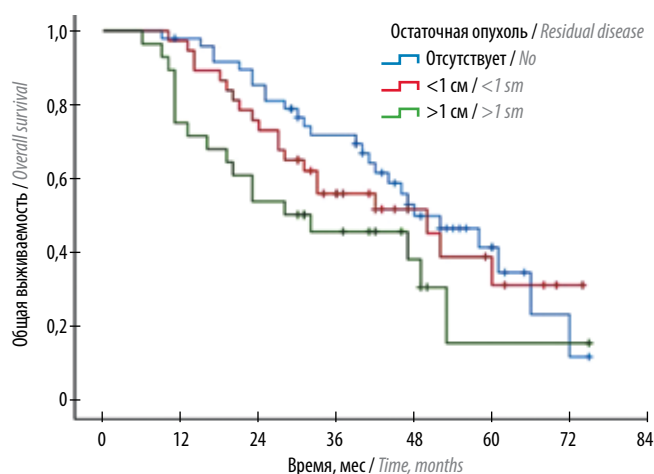


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от полноты проведенной циторедукции

Fig. 4. Overall survival according to residual disease

>1 см ($n = 28$) ($\log$ -rank-тест 0,005). Медиана общей выживаемости составила 48 мес в группе полных циторедукций, 50 мес в группе оптимальных и 28 мес в группе неоптимальных циторедукций ($\log$ -rank-тест 0,111). Кривые безрецидивной и общей выживаемости представлены на рис. 3 и 4 соответственно.

Количество послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–IV) составило 10 % в группе ИЦР и 19 % в группе ОЦР ($p > 0,05$).

Обсуждение

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в выживаемости пациенток после ИЦР и ОЦР. Различия в выживаемости определялись полнотой циторедукции, но не временем ее выполнения.

Нам не удалось найти отечественных исследований, оценивающих влияние количества циклов неоадьювантной ХТ на долгосрочные результаты лечения. Зарубежные данные противоречивы. Так, в часто цитируемом исследовании R. E. Bristow и D. S. Chi было показано снижение выживаемости при увеличении количества циклов неоадьювантной ХТ [10]. Аналогичные данные получены в многоцентровом исследовании G. Vogan и соавт.: 5-летняя выживаемость составила 46 % в группе ИЦР и 31 % в группе ОЦР ($p = 0,009$) [13]. Ряд других работ показывают отсутствие влияния количества циклов неоадьювантной ХТ на общую и безрецидивную выживаемость. В одном из крупнейших исследований, включившем 2389 пациенток в группу ИЦР и 2662 — в группу ОЦР, общая выживаемость оказалась сопоставимой в обеих группах

(медиана общей выживаемости — 34,3 и 33,9 мес соответственно, $p < 0,05$) [14]. С. Akladios и соавт. также не обнаружили различий в 5-летней общей выживаемости: 35 % в группе ИЦР и 25,8 % в группе ОЦР ($p = 0,79$) [12]. Вероятно, влияние на выживаемость обусловлено критериями отбора на проведение ИЦР или ОЦР в большей степени, чем количеством проведенных циклов ХТ.

Сильной стороной нашего исследования является низкая вероятность системной ошибки отбора, так как распределение пациенток в группу ИЦР или ОЦР не было связано с ответом на ХТ (см. табл. 1). В большей степени это диктовалось возможностью выполнения операции в короткие сроки из-за высокой загрузки отделения либо ухудшением эпидемиологической обстановки во время пандемии COVID-19.

Недостатком настоящего исследования является относительно низкая частота проведения полных циторедукций в обеих группах. Так, в исследовании

SCORPION, включившем пациенток с распространенными опухолями, частота полных циторедукций в группе ИЦР составила 77 % [7]. Проведенный нами анализ выживаемости показал, что лучшие результаты лечения достигаются у пациенток, у которых удалось достигнуть полной циторедукции. Увеличение частоты проведения висцеральных резекций и перитонеэктомий в верхних отделах брюшной полости потенциально может решить эту задачу.

Выводы

В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие отдаленные результаты лечения пациенток с распространенным РЯ в зависимости от количества циклов предоперационной ХТ. В проведенном исследовании было показано, что у неотобранной группы пациенток долгосрочные результаты лечения не зависят от того, сколько циклов ХТ было проведено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Erratum: Global Cancer Statistics 2018. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):313. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Леонов М.Г., Тихонова Е.Н., Тесленко Л.Г. и др. Онкоэпидемиологические особенности, анализ диагностики и выявляемости рака яичников в России. Эффективная фармакотерапия 2020;16(11):18–21.
Leonov M.G., Tikhonova E.N., Teslenko L.G. et al. Oncoepidemiological features, analysis of diagnostics and detection of ovarian cancer in Russia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2020;16(11):18–21. (In Russ.).
3. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO 3s2, 2021. Т. 11. С. 10.
Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu. et al. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Practical recommendations of the RUSSCO 3s2, 2021. Vol. 11. P. 10.* (In Russ.).
4. Querleu D., Planchamp F., Chiva L. et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(7):1534–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001041
5. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943–53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
6. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6
7. Fagotti A., Ferrandina G., Vizzielli G. et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.017
8. Onda T., Satoh T., Ogawa G. et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer* 2020;130:114–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.020
9. Patel A., Iyer P., Matsuzaki Sh. et al. Emerging trends in neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Cancers* 2021;13(4):626. DOI: 10.3390/cancers13040626
10. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1070–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.025
11. Plett H., Filippova O., Garbi A. et al. Role of delayed interval debulking for persistent residual disease after more than 5 cycles of chemotherapy for primary advanced ovarian cancer. An international multicenter study. *Gynecol Oncol* 2020;159(2):434–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.028
12. Akladios C., Baldauf J.J., Marchal F. et al. Does the number of neoadjuvant chemotherapy cycles before interval debulking surgery influence survival in advanced ovarian cancer? *Oncology* 2016;91(6):331–40. DOI: 10.1159/000449203
13. Bogani G., Matteucci L., Tamberi S. et al. The impact of number of cycles of neoadjuvant chemotherapy on survival of patients undergoing interval debulking surgery for stage IIIC–IV unresectable ovarian cancer: Results from a multi-institutional study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(9):1856–62. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001108
14. Nasioudis D., Arevalo O., Gysler S. et al. Impact of delayed interval cytoreductive surgery on the survival of patients with advanced stage high-grade epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(1):131–7. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004805

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность Вадиму Гушину, хирургу-онкологу и директору циторедуктивного центра клиники Мерси (Балтимор, США) за критический анализ статьи и советы по ее оформлению.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Vadim Gushchin, surgical oncologist and Director of the Cytoreductive Center at Mercy Clinic (Baltimore, USA) for critical analysis of the article and advice on its design.

Вклад авторов

П.И. Сорокин: разработка дизайна исследования, создание базы данных, сбор данных для анализа, анализ данных, статистическая обработка, написание статьи;

Д.О. Уткин: сбор данных для анализа, работа над текстом статьи;

М.В. Новожилов: обзор публикаций по теме статьи, работа над текстом статьи;

З.Т. Абдурагимова: сбор данных, работа над текстом статьи;

С.Е. Куликова: утверждение дизайна исследования, работа над текстом статьи.

Authors' contributions

P.I. Sorokin: development of study design, creation of database, collection of data for analysis, data analysis, statistical processing, writing the article;

D.O. Utkin: collection of data for analysis, work on the text of the article;

M.V. Novozhilov: review of publications on the topic of the article, work on the text of the article;

Z.T. Abduragimova: collection of data, work on the text of the article;

S.E. Kulikova: approval of study design, work on the text of the article.

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 ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Healthcare Department. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-75-85>

Сравнительная характеристика эффективности терапии PARP-ингибитором у пациенток с первичным раком яичников в Тюменской области в период с 2019 по 2023 г.

М.Я. Кузьменко^{1, 2}, В.В. Жданова¹, В.И. Павлова¹, М.С. Шведский¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Мария Яковлевна Кузьменко maria.72.tmn@mail.ru

Введение. Злокачественные новообразования яичников являются 5-й по частоте причиной смерти у женщин в США и 8-й – в мире. Как в России, так и на территории Тюменской области за последние 10 лет наблюдался постепенный рост заболеваемости раком яичников: среднегодовой темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости с 2012 по 2022 г. на территории Российской Федерации составил 0,03 %, а общий прирост – 2,52 %. Большую роль в возникновении данного злокачественного заболевания играет наследственная предрасположенность, связанная с наличием мутации в генах *BRCA1/2*.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость поддерживающей терапии PARP-ингибитором у пациенток с high grade серозным и эндометриоидным раком яичников в Тюменской области в период 2019–2023 гг.

Материалы и методы. Проведены ретроспективный статистический анализ общей заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников, оценка 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациенток на фоне приема PARP-ингибитора и предшествующей платиносодержащей полихимиотерапии.

Результаты. Общая группа обследуемых пациенток включала 79 женщин, из них PARP-ингибитор в качестве поддерживающей терапии при первичном раке яичников был назначен 36 наблюдаемым, отдельно была выделена группа плацебо – 27 пациенток, не получавших таргетную терапию после платиносодержащей полихимиотерапии. В процессе работы выявлено, что прием PARP-ингибитора демонстрирует лучшие результаты в отношении как 5-летней общей выживаемости (абсолютный прирост составлял 11,6 %), так и выживаемости без прогрессирования (абсолютный прирост – 35,6 %).

Выводы. Вне зависимости от объема циторедукции и предшествующих схем лечения прогрессирование заболевания на фоне приема PARP-ингибитора наблюдалось значительно реже, чем у пациенток, не получивших таргетную терапию: 33,3 % случаев против 58,6 % случаев.

Ключевые слова: рак яичников, PARP-ингибитор, *BRCA1/2*-мутация, HRD-статус, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Кузьменко М.Я., Жданова В.В., Павлова В.И., Шведский М.С. Сравнительная характеристика эффективности терапии PARP-ингибитором у пациенток с первичным раком яичников в Тюменской области в период с 2019 по 2023 г. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):75–85.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-75-85>

Comparative characteristics of the effectiveness of therapy with PARP inhibitor in patients with primary ovarian cancer in the Tyumen Region in the period from 2019 to 2023

M. Ya. Kuzmenko^{1, 2}, V. V. Zhdanova¹, V. I. Pavlova¹, M. S. Shvedskiy¹

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625000, Russia

Contacts: Mariya Yakovlevna Kuzmenko *maria.72.tmn@mail.ru*

Background. Malignant neoplasms of the ovaries are the fifth leading cause of death in women in the United States and the eighth in the world. Over the past ten years, both in Russia and in the Tyumen Region, there has been a gradual increase in the incidence of ovarian cancer: the average annual growth rate of standardized incidence rates from 2012 to 2022 in the Russian Federation was 0.03 %, and the overall increase was –2.52 %. Hereditary predisposition associated with the presence of a mutation in the *BRCA1/2* genes plays a major role in the occurrence of this malignant disease.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of maintenance therapy with a PARP inhibitor in patients with high-grade serous and endometrioid ovarian cancer in the Tyumen Region from 2019 to 2023.

Materials and methods. A retrospective statistical analysis of the overall incidence of ovarian malignancies, assessment of 5-year overall survival and progression-free survival in patients receiving a PARP inhibitor and previous platinum-based polychemotherapy was performed.

Results. The total group of examined patients included 79 women, of whom PARP inhibitor as maintenance therapy for primary ovarian cancer was prescribed to 36 observed patients, a separate placebo group was allocated – 27 patients who did not receive targeted therapy after platinum-containing polychemotherapy regimens. In the course of the work, it was found that the use of PARP inhibitor demonstrates better results both in terms of 5-year overall survival (absolute gain was 11.6 %) and progression-free survival (absolute gain – 35.6 %).

Conclusion. Regardless of the volume of cytoreduction and previous treatment regimens, disease progression against the background of taking a PARP inhibitor was observed significantly less frequently than in patients who did not receive targeted therapy: 33.3 % versus 58.6 %.

Keywords: ovarian cancer, PARP inhibitor, *BRCA1/2* mutation, HRD status, overall survival, progression-free survival

For citation: Kuzmenko M.Ya., Zhdanova V.V., Pavlova V.I., Shvedskiy M.S. Comparative characteristics of the effectiveness of therapy with PARP inhibitor in patients with primary ovarian cancer in the Tyumen Region in the period from 2019 to 2023. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(1):75–85. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-75-85>

Введение

Согласно данным мировой статистики, злокачественные новообразования (ЗНО) яичников занимают 3-е место по распространенности среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Среди всех злокачественных заболеваний рак яичников (РЯ) является 5-й по частоте причиной смерти у женщин в США и 8-й – в мире [1, 2]. Несмотря на существующие методы лечения, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных остается достаточно низкой – <45 % [3]. Согласно прогнозам GLOBOCAN на 2022 г., к 2050 г. число женщин с диагнозом РЯ во всем мире вырастет более чем на 55 % и составит 503 448. По прогнозам, число женщин, умирающих от РЯ каждый год, увеличится до 350 956 (что почти на 70 % больше, чем в 2022 г.) [4].

В Российской Федерации (РФ) в 2022 г. РЯ занимал 7-е место (4,1 %) среди всех ЗНО женского населения страны, в Тюменской области (ТО) в 2022 г. распространенность данной патологии составляла 4,3 % среди женщин [5, 6]. Как в России, так и на территории ТО за последние 10 лет наблюдался постепенный рост заболеваемости ЗНО яичников: среднегодовой темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости с 2012 по 2022 г. на территории РФ составил 0,03 %, а общий прирост – –2,52 % [5].

Большую роль в возникновении данного злокачественного заболевания играет наследственная предрасположенность, связанная с наличием мутации в генах *BRCA1/2*. Согласно источникам литературы, рассмат-

риваемые мутации в общей популяции встречаются у 1 из 300–600 человек и диагностируются в 10–27 % случаев новообразований яичников [7]. Следует отметить, что при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* значительно увеличивается риск возникновения не только ЗНО яичников, но и рака молочной железы, а по некоторым данным – и рака поджелудочной железы, предстательной железы и других локализаций [8].

Благодаря результатам, продемонстрированным в международных рандомизированных двойных слепых исследованиях SOLO-1 (опубликованных в 2018 г.) и PAOLA-1 (в 2019 г.), был достигнут прорыв в лечении ЗНО яичников. Новые схемы лечения с использованием PARP-ингибитора позволили добиться увеличения ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди пациенток с *BRCA*-ассоциированным, HRD-положительным (HRD – homologous recombination deficiency, дефицит гомологичной рекомбинации) РЯ.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость поддерживающей терапии PARP-ингибитором у пациенток с high grade серозным и эндометриоидным РЯ в ТО в период 2019–2023 г.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный статистический анализ общей заболеваемости ЗНО яичников на территории юга ТО. Осуществлена оценка 5-летней ОВ и ВБП методом Каплана–Мейера у пациенток на фоне приема PARP-ингибитора (300 мг 2 раза в день *per os*) и платиносодержащей полихимиотерапии (ПХТ),

а также оценка нежелательных явлений (НЯ) у пациенток после завершения предшествующих курсов ПХТ и в процессе приема PARP-ингибитора. Оценка степени тяжести НЯ проводилась в соответствии с критериями CTCAE – общими критериями токсичности НЯ Национального института рака США.

В исследование были включены 79 пациенток с high grade серозным и эндометриоидным РЯ III–IV стадии в возрастном диапазоне от 38 до 75 лет (средний возраст составлял 56,28 года), с *BRCA1/2*-ассоциированной и/или HRD-положительной опухолью, получавших курсы платиносодержащей ПХТ и поддерживающую терапию PARP-ингибитором в многопрофильном клиническом медицинском центре «Медицинский город» (г. Тюмень) с 2019 по 2023 г.

Диагноз устанавливали на основе результатов послеоперационного морфологического исследования. Иммуногистохимический анализ выполняли в иммунофлуоресцентном Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием следующих мышиных моноклональных антител: рах8 (клон – MRQ-50), WT1 (клон – 6F-H2) и кроличьих моноклональных антител p53 (клон – SP5), NapsinA (клон – EP205), Progesterone Receptor (клон – Y85), Estrogen Receptor (клон – 1D5), HER2/neu (клон – PBM-46A6), Ki-67 (клон – SP6). Изучение стеклопрепаратов осуществляли на микроскопе Axiolab (Carl Zeiss, Германия) с дальнейшей морфометрической оценкой. На срезах, окрашенных по иммуногистохимическим методикам, на условной единице площади проводили подсчет клеток, в которых выявлялась экспрессия соответствующих белков.

Материалом для анализа ДНК служила как венозная кровь, так и опухолевая ткань в парафиновых блоках после гистологической верификации. Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К. Концентрацию ДНК и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Hitachi, Япония). Детекцию мутации в геномной ДНК проводили с использованием набора реагентов методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Использовали диагностическую панель, включающую 8 мутаций в генах *BRCA1* (5382insC, 4153delA, 300T>G (Cys61Gly), 3875delGTCT, 185delAG, 3819delGTAAA, 2080delA) и *BRCA2* (6174delT).

С 2022 г., на втором этапе, всем пациенткам с отрицательным *BRCA*-статусом при первичной диагностике методом полимеразной цепной реакции было выполнено полное геномное секвенирование – секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS). Методом NGS, с помощью NimbleGen SeqCapEZ Choice (Roche, США) осуществляли поиск редких генетических вариантов в вышеуказанных генах. В процессе анализа данных было выявлено, что из 79 пациенток обследованию методом NGS подверглось лишь 30 (38,0 %), у остальных 49 (62,0 %) паци-

ентов детекция мутации в геномной ДНК ограничивалась лишь методом полимеразной цепной реакции. Сам процесс секвенирования осуществлялся на приборе Illumina MiSeq (Illumina, США), а полученные данные анализировались с помощью программ SnpSift, SnpEff, ANNOVAR, SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, Alamut Batch.

Обработка статистических данных в исследовании проводилась с использованием Microsoft Excel (США), программного пакета IBM SPSS Statistics v.25. Для анализа данных применялись методы описательной статистики, включая расчет средних значений, медианы и стандартных отклонений для количественных показателей. Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В случаях, когда распределение данных отличалось от нормального, для сравнения количественных показателей независимых выборок применялся непараметрический тест Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Графики ОБ и БРВ были построены по методу Каплана–Мейера, а достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась с использованием логарифмического рангового (*log-rank*) критерия. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Выполнен сравнительный анализ полученных результатов с данными, представленными в международных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы SOLO-1, включающих пациенток с впервые диагностированным распространенным (III–IV стадии) серозным или эндометриоидным РЯ, раком маточных труб или первичным раком брюшины высокой степени злокачественности, с наличием *BRCA1/2*-мутации, у которых наблюдался полный или частичный клинический ответ после проведенных курсов ПХТ на основе препаратов платины, и PAOLA-1, в котором оценивались отдаленные результаты лечения у пациенток с впервые диагностированным распространенным серозным или эндометриоидным РЯ, раком маточных труб или первичным раком брюшины высокой степени злокачественности, с наличием HRD-положительного статуса, независимо от исхода хирургического вмешательства или статуса мутации *BRCA1/2*, с учетом полного или частичного ответа на платино-таксановую терапию в сочетании с бевацизумабом.

Результаты

Среди 79 пациенток с *BRCA1/2*-, HRD-ассоциированной опухолью яичников мутации в гене *BRCA1* были обнаружены в 63 (79,7 %) случаях, в гене *BRCA2* – в 8 (10,1 %) случаях, а HRD-положительный, *BRCA*-отрицательный статус обнаружен лишь в 8 случаях, что составляло 10,1 % общей группы и 26,7 % пациенток, направленных на NGS-обследование.

При анализе мутаций в гене *BRCA1* в рассматриваемой нами группе пациенток частота встречаемости 5382insC в гетерозиготном состоянии составляла 58,7 %, 300T>G – 7,9 %, 4153delA – 7,9 %, 2080delA – 6,3 %, 4158A>G – 3,2 %, в остальных случаях единично встречались мутации с.5251C>T, 185delAG, с.331G>T, p.E111X, с.3481_3491del, p.E1161fs, (V802Cfs*8): p.(Val802CysfsTer8), chr17:41209095G>ANM_005732.3p.R1751X, exon11:c.1510delC: p.R504Vfs*28, exon11:c.1058G>A:p.(W353*), с.3979delC:p.Q1327Ig и делеция 3819delGTAAA (15,9 % от общего числа обследуемых) (рис. 1). В гене *BRCA2* обнаруживались единичные мутации: 6174delT, с.9090dupA, p.T3030fs, exon11:c.52B6T>G:p.(Y1762*), exon11:c.5073dup:p.(W1692Mfs*3) и др.

В табл. 1 представлен анализ наследственных и морфологических особенностей опухолей у пациенток с ЗНО яичников.

Хирургическому лечению на первом этапе подверглись 48 (60,75 %) пациенток. В 31 (39,24 %) случае циторедуктивная операция была выполнена после курсов неоадьювантной платиносодержащей ПХТ. При оценке эффективности первичного оперативного вмешательства выявлено, что оптимальная циторедукция наблюдалась в 21 (43,75 %) случае, а неоптимальная – в 27 (56,25 %) случаях, что было связано с высоким индексом перитонеального канцероматоза. Среди пациенток, получавших неоадьювантную ПХТ, оптимальной циторедукции получилось добиться в 5 (16,1 %) случаях, а неоптимальной – в 26 (83,9 %).

После достижения положительной динамики (частичного или полного ответа) на фоне ранее проведенной платиносодержащей ПХТ по схеме PP (паклитаксел + карбоплатин) пациенткам назначался ингибитор PARP – препарат олапариб. Таргетная терапия PARP-ингибитором в рамках последующей схемы

Таблица 1. Анализ онкологической наследственности и морфологических особенностей опухоли у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным раком яичников

Table 1. Analysis of oncological heredity and morphological features of the tumor in patients with *BRCA1/2*-associated ovarian cancer

Наследственные особенности опухоли Hereditary features of the tumor (n = 71)		
Показатель Parameter	<i>BRCA1</i> (n = 63)	<i>BRCA2</i> (n = 8)
Герминальная мутация, n (%) Germline mutation, n (%)	31 (49,2)	2 (25,0)
Спорадическая мутация, n (%) Sporadic mutation, n (%)	32 (50,8)	6 (75,2)
Линии наследования, n (%): Lines of succession, n (%):		
1-я линия first line	23 (69,7)	
2-я линия second line	10 (30,3)	
Первично-множественное заболевание, n (%) Primary multiple disease, n (%)	10 (14,0)	
Морфологические особенности опухоли Morphological features of the tumor (n = 79)		
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
III	54 (68,4)	
IV	25 (31,6)	
Тип опухоли, n (%): Tumor type, n (%):		
серозная аденокарцинома serous adenocarcinoma	65 (82,3)	
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	14 (17,7)	

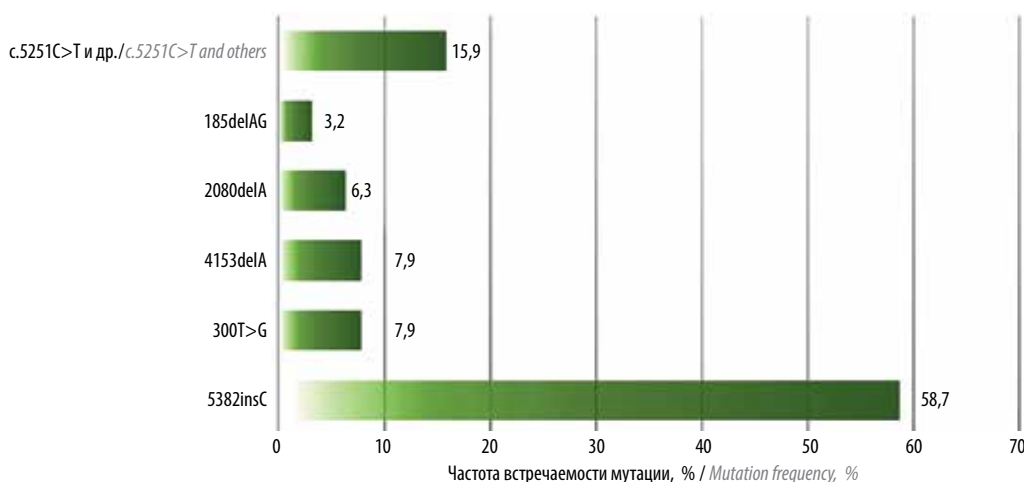


Рис. 1. Частота встречаемости мутаций в гене *BRCA1* среди пациенток с раком яичников в Тюменской области в период с 2019 по 2023 г.

Fig. 1. Frequency of occurrence of mutations in the *BRCA1* gene among patients with ovarian cancer in the Tyumen region in the period from 2019 to 2023

Таблица 2. Распределение пациенток по группам в зависимости от объема предшествующего лечения и динамики заболевания на фоне проводимой терапии, n (%)

Table 2. Distribution of patients into groups depending on the volume of previous treatment and the dynamics of the disease during the therapy, n (%)

Наблюдаемая группа Observed group	Объем циторедуктивной операции Volume of cytoreductive surgery	Динамика заболевания Dynamics of the disease
Неoadъювантная полихимиотерапия + операция + адъювантная полихимиотерапия + PARP-ингибитор (n = 20) Neoadjuvant polychemotherapy + surgery + adjuvant polychemotherapy + PARP inhibitor (n = 20)	ОЦ – 4 (20,0) OC – 4 (20.0)	Стабилизация – 4 (100) Stabilization – 4 (100) Прогрессирование – 0 Progression – 0
	НЦ – 16 (80,0) NC – 16 (80.0)	Стабилизация – 9 (56,3) Stabilization – 9 (56.3) Прогрессирование – 7 (43,7) Progression – 7 (43.7)
Операция + адъювантная полихимиотерапия + PARP-ингибитор (n = 16) Surgery + adjuvant polychemotherapy + PARP inhibitor (n = 16)	ОЦ – 6 (37,5) OC – 6 (37.5)	Стабилизация – 6 (100) Stabilization – 6 (100) Прогрессирование – 0 Progression – 0
	НЦ – 10 (62,5) NC – 10 (62.5)	Стабилизация – 8 (80,0) Stabilization – 8 (80.0) Прогрессирование – 2 (20,0) Progression – 2 (20.0)
Неoadъювантная полихимиотерапия + операция + адъювантная полихимиотерапия (n = 7) Neoadjuvant polychemotherapy + surgery + adjuvant polychemotherapy (n = 7)	ОЦ – 1 (14,3) OC – 1 (14.3)	Стабилизация – 0 Stabilization – 0 Прогрессирование – 1 (100) Progression – 1 (100)
	НЦ – 6 (85,7) NC – 6 (85.7)	Стабилизация – 2 (33,3) Stabilization – 2 (33.3) Прогрессирование – 4 (66,7) Progression – 4 (66.7)
Операция + адъювантная полихимиотерапия (n = 22) Surgery + adjuvant polychemotherapy (n = 22)	ОЦ – 11 (50,0) OC – 11 (50.0)	Стабилизация – 9 (81,8) Stabilization – 9 (81.8) Прогрессирование – 2 (18,2) Progression – 2 (18.2)
	НЦ – 11 (50,0) NC – 11 (50.0)	Стабилизация – 1 (9,1) Stabilization – 1 (9.1) Прогрессирование – 10 (90,9) Progression – 10 (90.9)

Примечание. ОЦ – оптимальная циторедукция; НЦ – неоптимальная циторедукция.

Note. OC – optimal cytoreduction; NC – non-optimal cytoreduction.

лечения была показана 50 пациенткам: 14 пациенток получали терапию после платиночувствительного рецидива заболевания, а 36 – первично, в качестве поддерживающей терапии. Остальные наблюдаемые (n = 29) не получали таргетную терапию в последующих схемах лечения, что в рамках нашего исследования с целью достоверной оценки эффективности позволило отнести их в группу плацебо.

PARP-ингибитор назначался в дозе 300 мг в капсулах 2 раза в день ежедневно постоянно до прогрессирования или непереносимой токсичности. С учетом плохой переносимости редукция дозы (150 мг 2 раза в день) потребовалась лишь в 4 (11,1 %) случаях. Продолжительность приема препарата составляла от 1 до

27 мес (средняя продолжительность приема препарата в группе пациенток, получавших таргетную терапию первично, – 11 мес).

Нежелательные явления III–IV степени после курсов адъювантной ПХТ (нейтропения, лейкопения и анемия тяжелой степени, гипопротеинемия и гипоальбуминемия тяжелой степени и др.) были зарегистрированы лишь в 9 (23,1 %) случаях, а осложнения I–II степени (устоляемость, слабость, анемия, лейкопения, тромбоцитопения I–II степени) – в 23 (58,9 %) случаях. На фоне приема PARP-ингибитора НЯ III–IV степени (тяжелые гематологические осложнения) и I–II степени были выявлены в 3 (7,7 %) и 4 (10,3 %) случаях соответственно, что

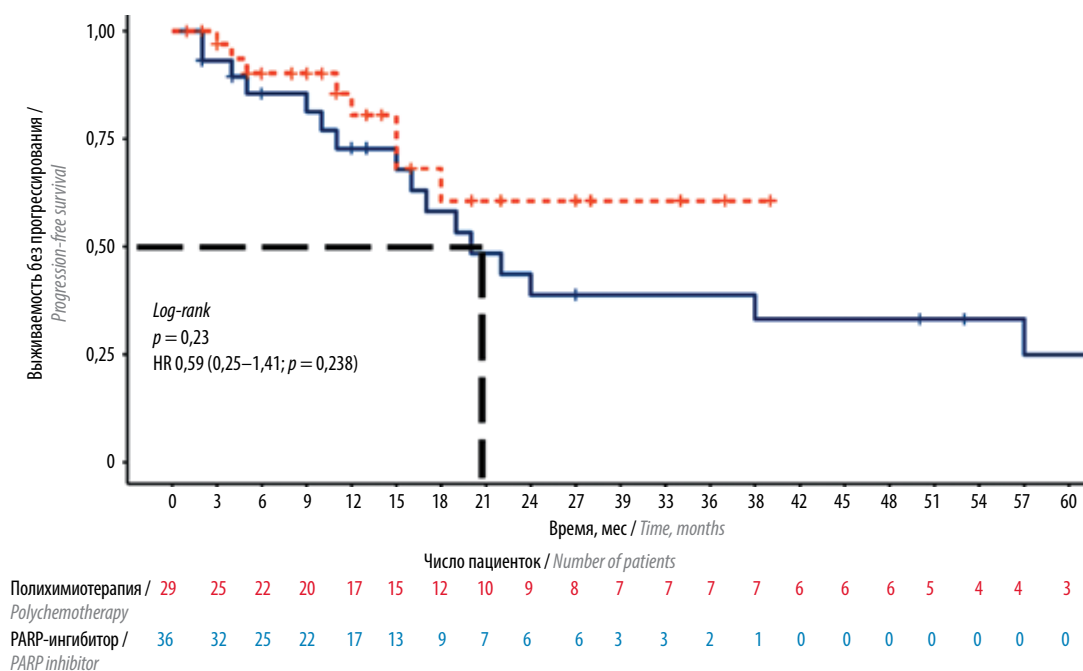


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования среди пациенток, получавших поддерживающую терапию PARP-ингибитором и не получавших ее (только полихимиотерапия). HR — отношение рисков

Fig. 2. Progression-free survival among patients who received maintenance therapy with a PARP inhibitor and those who did not (polychemotherapy only). HR — hazard ratio

указывает на удовлетворительную переносимость поддерживающей терапии.

Распределение по группам с оценкой объема циторедукции и последующей динамики заболевания представлено в табл. 2.

При анализе ВБП (метод Каплана—Мейера) в 2 группах: получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших PARP-ингибитор (только ПХТ) было выявлено, что медиана ВБП в группе PARP-ингибитора не достигнута, а в группе без PARP-ингибитора составила 20 мес. Не обнаружено статистически достоверной разницы в ВБП между группами (отношение рисков (ОР) 0,59; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,25–1,41; $p = 0,238$). Пятилетняя ВБП в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 60,5 % (95 % ДИ 41,3–88,6) против 24,9 % (95 % ДИ 10,8–57,3) в группе, не получавшей PARP-ингибитор (только ПХТ). Абсолютный прирост 5-летней ВБП составил 35,6 % (рис. 2).

Отдельно была выполнена оценка медиан ВБП в 2 группах: с проведенной оптимальной и неоптимальной циторедукцией. Медиана ВБП в группе с оптимальной циторедукцией составила 19 мес, в группе с неоптимальной циторедукцией — 57 мес. Статистически достоверной разницы в медианах ВБП между группами не обнаружено (ОР 2,62; 95 % ДИ 0,77–8,92; $p = 0,123$). Пятилетняя ВБП в группе с оптимальной циторедукцией составила 44,6 % (95 % ДИ 11,1–100) против 29,6 % (95 % ДИ 14,5–60,6) в группе с неопти-

мальной циторедукцией. Абсолютный прирост 5-летней ВБП составил 15,0 % (рис. 3).

Среди пациенток с выполненной оптимальной циторедукцией, получавших PARP-ингибитор, медиана ВБП не достигнута, а в группе с оптимальной циторедукцией, без приема PARP-ингибитора (только ПХТ), оцениваемый показатель соответствовал 56 мес. Не обнаружено статистически достоверной разницы в ВБП между группами (ОР 0,00; 95 % ДИ 0,00; $p = 0,999$). Среди пациенток с неоптимальной циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только ПХТ), медиана ВБП была достигнута только в группе ПХТ и составила 17 мес. Не обнаружено статистически достоверной разницы в медианах ВБП между группами (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,22–1,28; $p = 0,159$). Пятилетняя ВБП в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 56,4 % (95 % ДИ 37,0–85,8) против 16,7 % (95 % ДИ 5,2–53,7) в группе, не получавшей PARP-ингибитор. Абсолютный прирост 5-летней ВБП составил 39,7 % (рис. 4).

С 2019 по 2023 г. летальный исход среди всей группы наблюдаемых был зарегистрирован у 20 пациенток (25,3 % общей группы), из них на фоне первичного приема PARP-ингибитора у безрецидивных пациенток — лишь в 2 случаях (2,5 % общей группы), у рецидивных — в 7 (8,9 %), что указывает на высокую эффективность поддерживающей терапии. Таким образом, на конец 2023 г. оставалась жива и продолжала получать

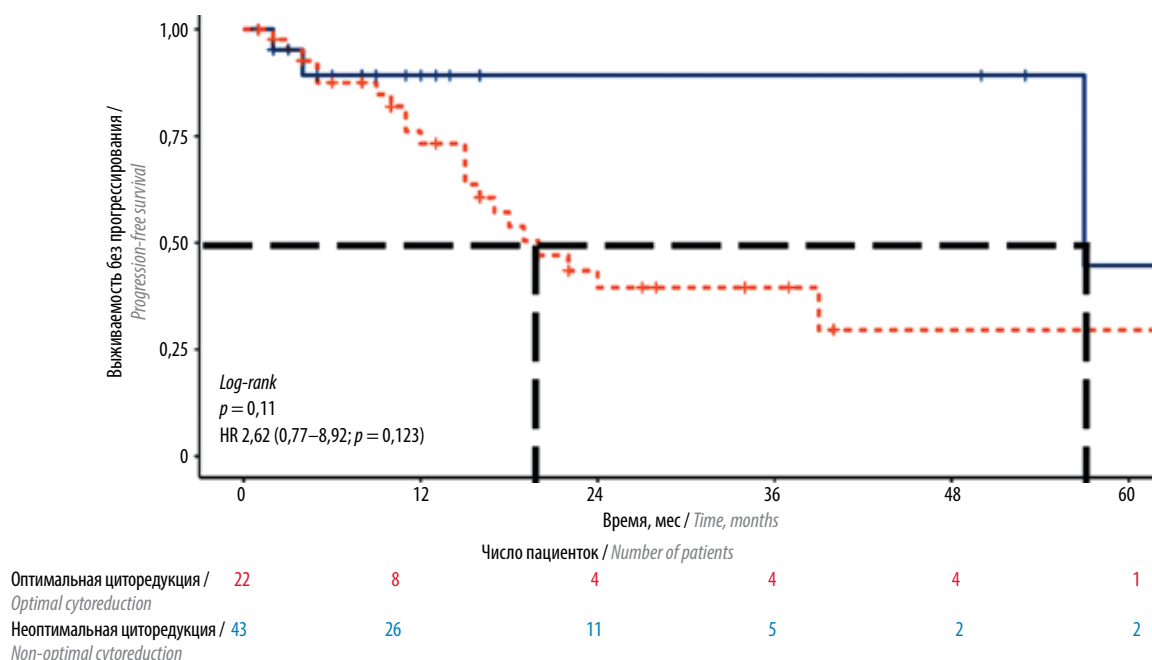


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования после оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции в обеих исследуемых группах. HR – отношение рисков

Fig. 3. Progression-free survival after optimal and suboptimal cytoreductive surgery in both study groups. HR – hazard ratio

терапию 61 (77,2 %) пациентка: из них 43 пациентки продолжали прием таргетной терапии (54,4 % общей группы; 86,0 % группы получающих PARP-ингибитор), а 18 – прием ПХТ (22,8 % общей группы; 62,1 % группы плацебо).

На рис. 5 представлено сравнение медиан ОВ в 2 группах: получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только ПХТ). Медианы ОВ в обеих группах не достигнуты. Обнаружена статистически достоверная разница в ОВ между группами (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,04–0,93; $p = 0,023$). Пятилетняя ОВ в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 69,6 % (95 % ДИ 38,8–100) против 58,0 % (95 % ДИ 40,1–83,8) в группе, не получавшей олапариб. Абсолютный прирост 5-летней ОВ составил 11,6 %.

Среди пациенток с проведенной оптимальной и неоптимальной циторедукцией в обеих исследуемых группах медианы ОВ не достигнуты. Статистически достоверной разницы в ОВ между группами не обнаружено (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,38–8,45; $p = 0,455$). Пятилетняя ОВ в группе с оптимальной циторедукцией составила 85,7 % (95 % ДИ 63,3–100) против 64,3 % (95 % ДИ 46,7–88,5) в группе с неоптимальной циторедукцией. Абсолютный прирост 5-летней ОВ – 21,4 % (рис. 6).

При сравнении медиан ОВ в 2 группах: среди пациенток с выполненной оптимальной циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших (только ПХТ), медиана ОВ была достигнута в обеих группах и составила 11,9 и 12,1 мес соответ-

ственно. Не обнаружено статистически достоверной разницы в ОВ между группами (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,04–0,81; $p = 0,23$). Пятилетняя ОВ в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 0 % против 20,8 % (95 % ДИ 6,4–68,3) в группе, не получавшей олапариб. Абсолютный прирост 5-летней ОВ составил 20,8 %. Среди пациенток с неоптимальной циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только ПХТ), медиана ОВ была достигнута только в группе ПХТ и составила 32 мес. Обнаружена статистически достоверная разница в ОВ между группами (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,04–0,81; $p = 0,012$). Пятилетняя ОВ в группе, получавшей PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, составила 69,6 % (95 % ДИ 38,8–100) против 49,0 % (95 % ДИ 29,4–82,0) в группе, не получавшей PARP-ингибитор. Абсолютный прирост 5-летней ОВ составил 20,6 % (рис. 7).

Обсуждение

Полученные нами результаты не противоречат ранее опубликованным данным исследований SOLO-1 и PAOLA-1, где также отмечалась эффективность назначения перорального PARP-ингибитора олапариба у пациенток с первичным *BRCA*-ассоциированным и HRD-подтвержденным РЯ. Так, в исследовании SOLO-1 подчеркивалось, что в течение 41 мес риск прогрессирования заболевания или смерти у пациенток с первичным РЯ и наличием *BRCA1/2*-мутации был на 70 % ниже при приеме PARP-ингибитора,

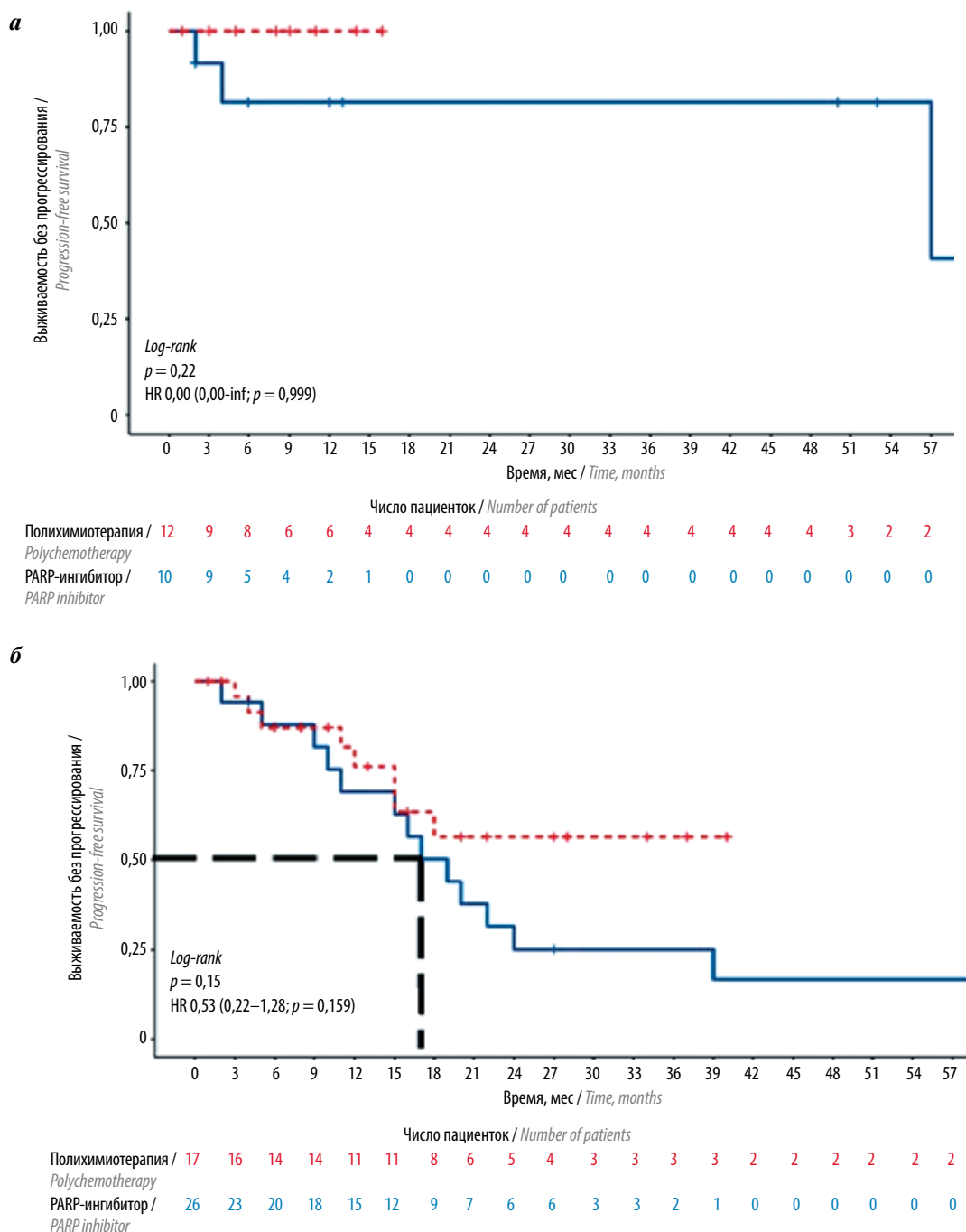


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования среди пациенток с выполненной оптимальной (а) и неоптимальной (б) циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только полихимиотерапия). HR — отношение рисков

Fig. 4. Progression-free survival among patients with optimal (a) and non-optimal (b) cytoreduction, those who received PARP inhibitor support and those who did not (polychemotherapy only). HR — hazard ratio

чем при приеме плацебо (оценка Каплана—Мейера относительно степени отсутствия прогрессирования заболевания и смертности через 3 года: 60 % против 27 %; коэффициент риска прогрессирования заболевания или смерти — 0,30; 95 % ДИ 0,23—0,41; $p < 0,001$) [10]. Согласно результатам PAOLA-1, в группе олапариб + бевацизумаб медиана ВБП составляла 22,1 мес,

а среди получавших плацебо в сочетании с бевацизумабом — 16,6 мес, ОР прогрессирования заболевания или смерти равнялось 0,59 (95 % ДИ 0,49—0,72), среди пациенток с HRD-положительными, *BRCA*-ассоциированными опухолями, получавших PARP-ингибитор, — 0,33 (95 % ДИ 0,25—0,45) и 0,43 (95 % ДИ 0,28—0,66) у пациенток с HRD-положительными опухолями,

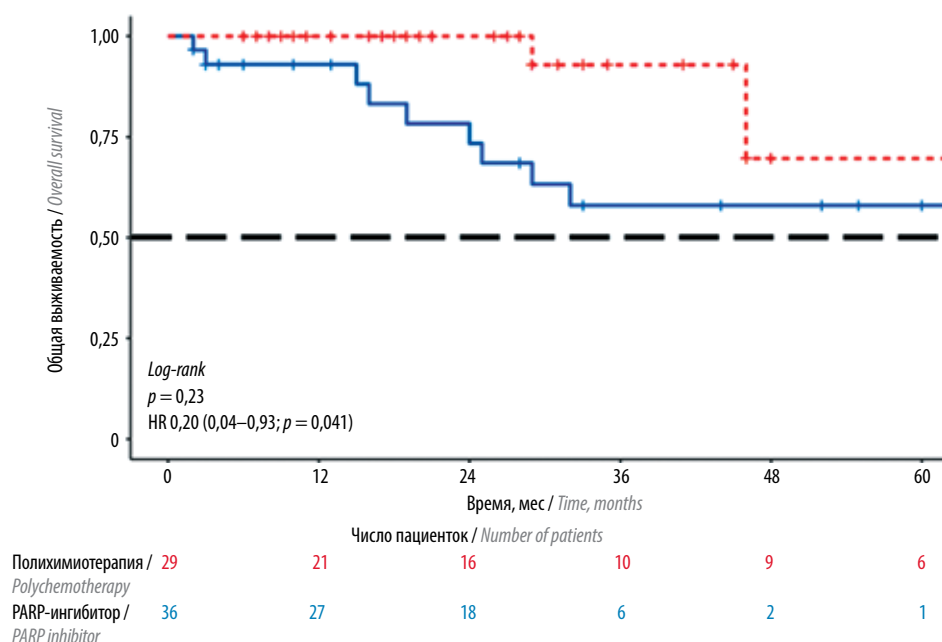


Рис. 6. Общая выживаемость после оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции в обеих исследуемых группах. HR — отношение рисков

Fig. 6. Overall survival after optimal and non-optimal cytoreductive surgery in both study groups. HR — hazard ratio

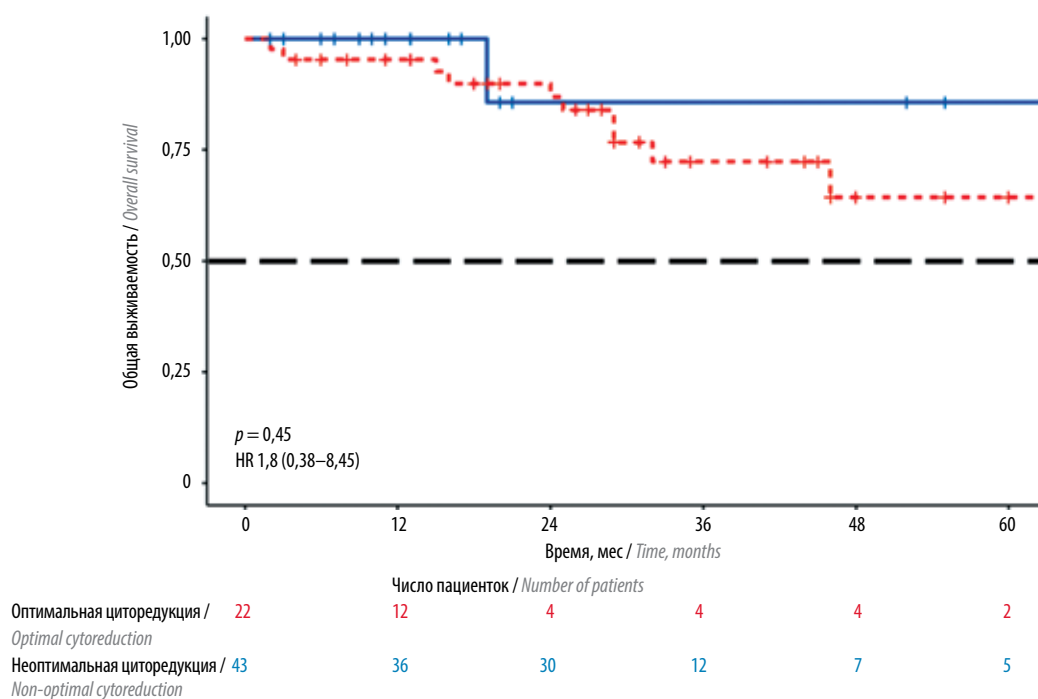


Рис. 5. Общая выживаемость среди пациенток, получавших поддерживающую терапию PARP-ингибитором и не получавших ее (только полихимиотерапия). HR — отношение рисков

Fig. 5. Overall survival among patients who received maintenance therapy with a PARP inhibitor and those who did not (polychemotherapy only). HR — hazard ratio

не имеющими мутаций *BRCA* [11]. Таким образом, 5-летняя ВБП в группе пациенток, получавших PARP-ингибитор в поддерживающем режиме, была больше по сравнению с пациентками, не получавшими PARP-ин-

гибитор, — 60,5 % (95 % ДИ 41,3–88,6) против 24,9 % (95 % ДИ 10,8–57,3). Абсолютный прирост 5-летней ВБП — 35,6 %. Пятилетняя ОВ в группе пациенток, получавших PARP-ингибитор в поддерживающем

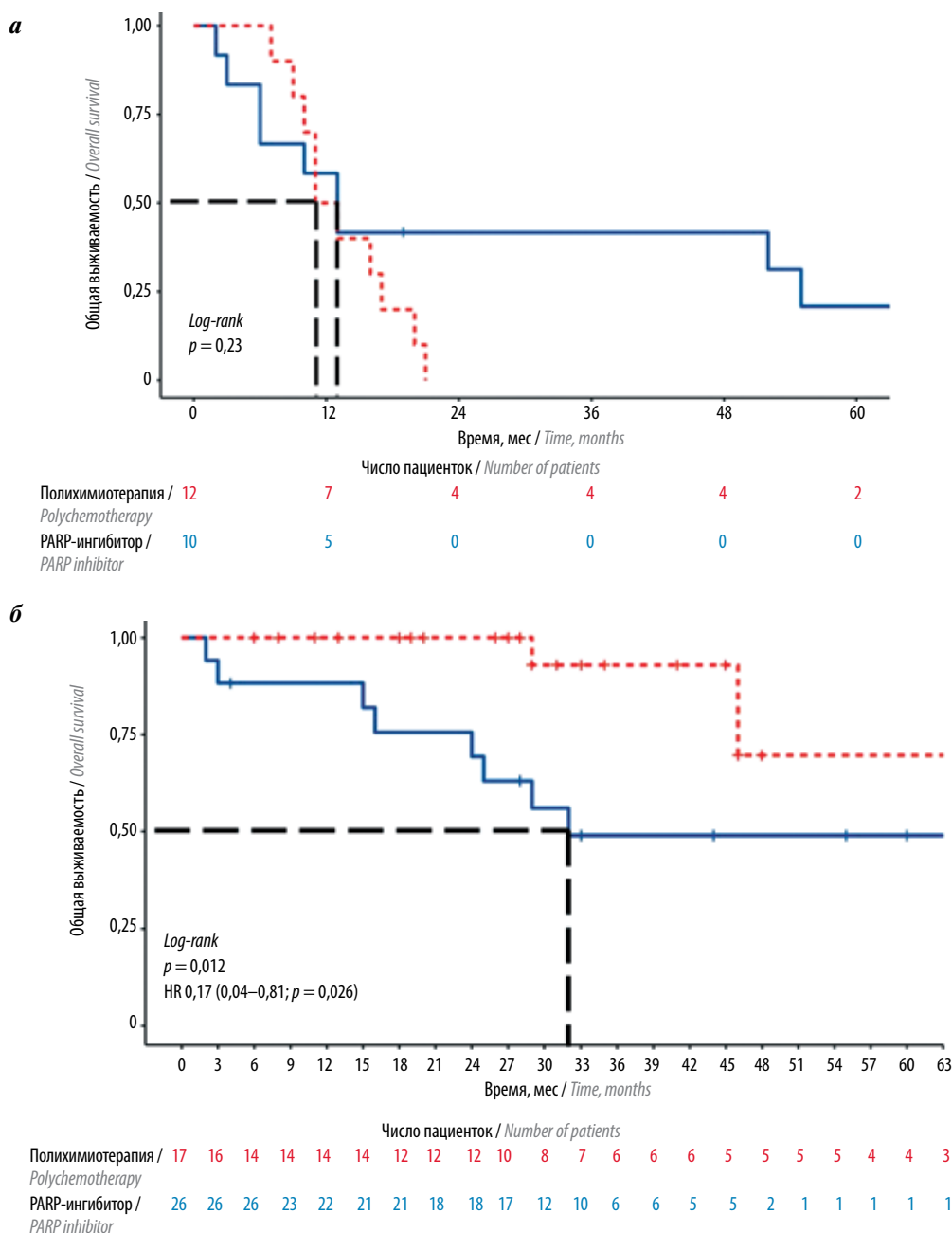


Рис. 7. Общая выживаемость среди пациенток с выполненной оптимальной (а) и неоптимальной (б) циторедукцией, получавших PARP-ингибитор в поддержке и не получавших его (только полихимиотерапия). HR — отношение рисков

Fig. 7. Overall survival among patients with optimal (a) and non-optimal (b) cytoreduction, those who received PARP inhibitor support and those who did not (polychemotherapy only). HR — hazard ratio

режиме, и в группе без назначения PARP-ингибитора — 69,6 % (95 % ДИ 38,8–100) и 58,0 % (95 % ДИ 40,1–83,8) соответственно. Абсолютный прирост 5-летней ОВ составил 11,6 %.

Выводы

Наше исследование показало, что вне зависимости от объема циторедукции и предшествующих схем

лечения прогрессирование заболевания на фоне приема PARP-ингибитора наблюдалось значительно реже, чем у пациенток, не получивших таргетную терапию: 33,3 % случаев против 58,6 % случаев. У пациенток, получавших поддерживающую терапию PARP-ингибитором, отмечалось преимущество как в ОВ, так и в ВБП по сравнению с группой пациенток, которым таргетная терапия была не показана.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12–49. DOI: 10.3322/caac.21820
2. Phung M.T., Pearce C.L., Meza R., Jeon J. Trends of ovarian cancer incidence by histotype and race/ethnicity in the United States 1992–2019. *Cancer Res Commun* 2023;3(1):1–8. DOI: 10.1158/2767-9764.crc-22-0410
3. Webb P.M., Jordan S.J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:3–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006
4. Cabasag C.J., Fagan P.J., Ferlay J. et al. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020. *Int J Cancer* 2022;151(9):1535–41. DOI: 10.1002/ijc.34002
5. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с. Malignant tumors in Russia in 2022 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin et al. Moscow: MNI OI im. P.A. Hertsenia – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.)
6. Павлова В.И., Бусарова Е.С., Гайсин Т.Р. и др. О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2023 г.: информационный бюллетень. Тюмень, 2024. 62 с. Pavlova V.I., Busarova E.S., Gaysin T.R. et al. On the state of cancer care in the Tyumen region for 2023: information bulletin. Tyumen, 2024. 62 p. (In Russ.)
7. Тихомирова Т.Е., Тюляндина А.С., Румянцев А.А. и др. *BRCA*-ассоциированный рак яичников: обзор современной литературы. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(3):56–62. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-56-62
8. Tikhomirova T.E., Tyulyandina A.S., Rumyantsev A.A. et al. *BRCA*-associated ovarian cancer: a review of the current literature. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(3):56–62. (In Russ.) DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-56-62
9. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer* 2021;28(6):1167–1180. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2
10. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Снеговой А.В. и др. Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов *BRCA*-ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток. Современная онкология 2018;20(3):19–25. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.19-25
11. Artamonova E.V., Kovalenko E.I., Snegovoy A.V. et al. Olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive relapse of *BRCA* mutant ovarian cancer in routine clinical practice: first results of observational study in Russian patients. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2018;20(3):19–25. (In Russ.) DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.19-25
12. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
13. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361

Вклад авторов

М.Я. Кузьменко, В.И. Павлова: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи; В.В. Жданова, М.С. Шведский: сбор и анализ данных, написание статьи.

Authors' contributions

M.Ya. Kuzmenko, V.I. Pavlova: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, writing the article; V.V. Zhdanova, M.S. Shvedskiy: data collection and analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Я. Кузьменко / M.Ya. Kuzmenko: <https://orcid.org/0000-0002-7041-5944>

В.В. Жданова / V.V. Zhdanova: <https://orcid.org/0000-0001-7302-7456>

В.И. Павлова / V.I. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-0899-0809>

М.С. Шведский / M.S. Shvedskiy: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

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

Статья поступила: 10.10.2024. Принята к публикации: 28.11.2024. Опубликовано онлайн: 25.04.2025.

Article submitted: 10.10.2024. Accepted for publication: 28.11.2024. Published online: 25.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-86-105>

Клиническая и экономическая оценка эффективности современных стратегий скрининга и ранней диагностики рака шейки матки в Российской Федерации

Ж.В. Хайлова^{1, 2}, В.В. Омеляновский^{2–5}, Р.А. Терян^{2, 3}, Д.Г. Щуров⁶, И.А. Михайлов^{2–5},
Ю.И. Комаров^{7, 8}, А.Д. Каприн^{1, 9}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

³ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; Россия, 109028 Москва, Покровский бульвар, 6/20, стр. 2;

⁴ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; Россия, 1105064 Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1;

⁵ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации»; Россия, 127006 Москва, Нагасинский переулок, 3, стр. 2;

⁶Maastricht University; Netherlands, 6200 MD Maastricht, Minderbroedersberg, 4–6;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁸ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»; Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, 49А;

⁹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Жанна Владимировна Хайлова 1977zhanna@mail.ru

Цель исследования – определить наиболее целесообразную стратегию скрининга и ранней диагностики рака шейки матки (РШМ) в Российской Федерации с точки зрения клинической (диагностической) и экономической эффективности.

Материалы и методы. Для оценки клинической (диагностической) эффективности различных стратегий скрининга проведен систематический обзор публикаций об исследованиях, оценивающих эффективность применения цитологического исследования и тестирования на вирус папилломы человека (ВПЧ) с целью диагностики РШМ, а также предраковых состояний. В данный анализ включались публикации по результатам исследований, в которых проводилась оценка чувствительности и специфичности диагностических тестов, используемых в рамках скрининговых программ. Экономическая оценка применения различных стратегий скрининга выполнялась с использованием математической модели. В основу анализа положена марковская модель естественного развития онкогенной инфекции ВПЧ при отсутствии скрининга. Математическое моделирование выполнено для когорты пациенток в возрасте 30–64 лет включительно, не перенесших гистерэктомию и исходно не имевших симптомов РШМ. Клинико-экономический анализ выполнен с перспективы системы здравоохранения г. Москвы и с учетом временного горизонта 40 лет. В рамках анализа экономической эффективности, затраты и эффективность 3 стратегий скрининга (традиционная цитология с последующим триажем (обнаружение экспрессии p16 и Ki-67, технология CINTec®); ВПЧ-тестирование (Cobas HPV®) с последующим триажем CINTec® и традиционной цитологией; котестирование – традиционная цитология + ВПЧ-тестирование (Cobas HPV®) с последующим триажем CINTec®) сравнивались со стратегией использования только традиционного цитологического исследования.

Результаты. Представлены результаты оценки клинической (диагностической) эффективности ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическими исследованиями, традиционного цитологического исследования по сравнению с другими методами диагностики, ВПЧ-тестирования по сравнению с другими методами диагностики, котестирования по сравнению с только цитологическим исследованием и применением новых биомаркеров для диагностики цервикальной неоплазии, включая биомаркеры для обнаружения экспрессии p16 и Ki-67. Также проведен анализ скрининговых программ РШМ в зарубежных странах, эффективности организованных скрининговых программ

и экономической эффективности различных стратегий скрининга в г. Москве. Установлено, что в мире не существует единой модели скрининга РШМ, которая подошла бы для каждой страны. В большинстве стран прослеживается отчетливый тренд к переходу от цитологического тестирования к тестированию на основе выявления ДНК ВПЧ в определенных возрастных когортах женщин. Также стоит отметить, что не все развитые страны перешли от оппортунистической к организованной форме скрининга РШМ. На основании результатов клинко-экономического исследования определено, что все исследуемые стратегии скрининга являются экономически эффективными, а стратегия скрининга «котестирование» является наиболее эффективной с точки зрения снижения числа случаев РШМ и смерти от РШМ.

Выводы. Стратегию котестирования, в том числе с использованием биомаркера для обнаружения экспрессии p16 и Ki-67, следует рассматривать в качестве основной для проведения программ скрининга и ранней диагностики РШМ в Российской Федерации.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, пациентки, профилактика, онкологические заболевания

Для цитирования: Хайлова Ж.В., Омеляновский В.В., Терян Р.А. и др. Клиническая и экономическая оценка эффективности современных стратегий скрининга и ранней диагностики рака шейки матки в Российской Федерации. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):86–105.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-86-105>

Clinical and economic evaluation of the effectiveness of modern strategies for screening and early diagnosis of cervical cancer in the Russian Federation

Zh. V. Khaylova^{1, 2}, V. V. Omelyanovskiy^{2–5}, R. A. Teryan^{2, 3}, D. G. Shchurov⁶, I. A. Mikhailov^{2–5}, Yu. I. Komarov^{7, 8}, A. D. Kaprin^{1, 9}

¹National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

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

³Center of Expertise and Quality Control in Healthcare; Build. 2, 6/20 Pokrovskiy Bulvar, Moscow 109028, Russia;

⁴N. A. Semashko National Research Institute of Public Health; Build. 1, 12 Vorontsovo pole St., Moscow 1105064, Russia;

⁵Research Financial Institute, Ministry of Finance of Russia; Build. 2, 3 Nastasyinskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

⁶Maastricht University; 4–6 Minderbroedersberg, Maastricht MD 6200, Netherlands;

⁷N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁸ITMO National Research University; 49A Kronverkskiy Prospekt, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Zhanna Vladimirovna Khaylova 1977zhanna@mail.ru

Aim. To determine the most appropriate strategy for screening and early diagnosis of cervical cancer in the Russian Federation in terms of clinical (diagnostic) and cost-effectiveness.

Materials and methods. To assess the clinical (diagnostic) effectiveness of various screening strategies, a systematic review of publications on studies evaluating the effectiveness of cytological examination and human papillomavirus (HPV) testing for the diagnosis of cervical cancer and its precancerous conditions was conducted. This analysis included publications on the results of studies that assessed the sensitivity and specificity of diagnostic tests used in screening programs. Economic evaluation of the use of various screening strategies was carried out using a mathematical model. The analysis is based on the Markov model of the natural development of oncogenic HPV infection in the absence of screening. Mathematical modeling was performed for a cohort of patients aged 30–64 years inclusive, who have not undergone hysterectomy and who initially have no symptoms of cervical cancer. Clinical and economic analysis was performed from the perspective of the Moscow healthcare system and taking into account the time horizon of 40 years. In a cost-effectiveness analysis, the costs and effectiveness of three screening strategies: conventional cytology followed by triage (p16 and Ki-67 expression detection, CINTec® technology); HPV testing (Cobas HPV®) followed by CINTec® triage and conventional cytology; co-testing – conventional cytology + HPV testing (Cobas HPV®) followed by CINTec® triage, were compared with a strategy of using conventional cytology alone.

Results. The article presents the results of the evaluation of the clinical (diagnostic) efficiency of HPV testing compared with cytological studies, traditional cytological study compared with other diagnostic methods, HPV testing compared with other diagnostic methods, co-testing compared with cytological study only and the use of new biomarkers for the diagnosis of cervical neoplasia, including biomarkers for the detection of p16 and Ki-67 expression. Also, the analysis of cervical cancer screening programs in foreign countries, the efficiency of organized screening programs and the analysis of the cost-effectiveness of various screening strategies in Moscow are conducted. It has been established that there is no single model of cervical cancer screening in the world that would be suitable for every country. In most countries, there is a clear trend towards the transition from cytological testing to testing based on the detection of HPV DNA in certain age cohorts of women. It is also worth noting that not all developed countries have switched from opportunistic to organized cervical

cancer screening. Based on the results of the clinical and economic study, it was determined that all the screening strategies studied are cost-effective, and the "Co-testing" screening strategy is the most effective in terms of reducing the number of cases of cervical cancer and deaths from cervical cancer.

Conclusion. The co-testing strategy, including the use of a biomarker to detect the expression of p16 and Ki-67, should be considered as the main one for conducting screening and early diagnosis programs for cervical cancer in the Russian Federation.

Keywords: cervical cancer, screening, patients, prevention, oncological diseases

For citation: Khaylova Zh.V., Omelyanovskiy V.V., Teryan R.A. et al. Clinical and economic evaluation of the effectiveness of modern strategies for screening and early diagnosis of cervical cancer in the Russian Federation. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):86–105. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-86-105>

Введение

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) — возбудители самой распространенной вирусной инфекции половых путей. Среди множества типов ВПЧ многие не представляют опасности для здоровья. ВПЧ-инфекции обычно исчезают за несколько месяцев без какого-либо лечения, и примерно в 90 % случаев элиминация инфекции из организма достигается в течение 2 лет. В небольшой доле случаев инфекции ВПЧ определенных типов могут принимать хронический характер и со временем приводить к развитию рака шейки матки (РШМ). РШМ, вне всяких сомнений, является самым распространенным из заболеваний, связанных с ВПЧ. Большинство случаев РШМ вызваны ВПЧ-инфекцией [1].

Рак шейки матки — 4-й в мире по распространенности вид рака у женщин. Так, в 2020 г. было зарегистрировано около 604 тыс. новых случаев этого заболевания и 342 тыс. случаев смерти от него. Практически 90 % этих случаев приходится на развивающиеся страны с низким и средним уровнем дохода [1]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в Российской Федерации (РФ) в 2020 г. доля РШМ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин составила 5,5 % [2], а удельный вес РШМ в структуре смертности женщин — 4,6 % [2]. Абсолютное число впервые установленных диагнозов РШМ в РФ в 2022 г. составило 13 343 случая, заболеваемость на 100 тыс. женского населения — 37,6 [2]. Абсолютное число умерших от РШМ в РФ в 2020 г. составило 6 193 случая, относительные показатели смертности — 7,89 (грубый показатель) и 4,84 (стандартизованный показатель) случая на 100 тыс. населения [2]. Распространенность РШМ в РФ в 2022 г. составила 127,6 случая на 100 тыс. населения [3].

У женщин с нормальным иммунитетом РШМ может развиваться в течение 15–20 лет. Однако при нарушениях иммунной системы, например у женщин с нелеченой инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, этот процесс может занять всего 5–10 лет.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, комплексный подход к борьбе с РШМ включает проведение первичной профилактики (вакцинации против ВПЧ), вторичной профилактики (скрининга и лечения предраковых поражений) и третичной профилактики (лечения инвазивного РШМ) у населения [1]. В настоящее время в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» в РФ скрининг для выявления РШМ должен проводиться в возрасте 21–29 лет с применением цитологии/жидкостной цитологии 1 раз в 3 года, в возрасте 30–65 лет — с применением котестирования (цитология/жидкостная цитология с окраской по Папаниколау и ВПЧ-типирование, в том числе с использованием технологии самозабора) 1 раз в 5 лет [4].

Цель исследования — определить наиболее целесообразную стратегию скрининга и ранней диагностики РШМ в РФ с точки зрения клинической (диагностической) и экономической эффективности.

Материалы и методы

Был проведен систематический обзор публикаций об исследованиях, оценивающих диагностическую эффективность применения цитологического исследования и ВПЧ-тестирования с целью диагностики РШМ, а также предраковых состояний.

Источники данных: библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Поисковый запрос: cervical cancer screening specificity sensitivity с фильтрами Meta-Analysis, Systematic Reviews — (((("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields]) AND "neoplasms"[All Fields])) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields]) OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND (((((((("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields]) OR "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[MeSH Terms]) OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields])) OR "mass screening"[All Fields]) OR "early

detection of cancer"[MeSH Terms]) OR ((“early”[All Fields] AND “detection”[All Fields]) AND “cancer”[All Fields]) OR “early detection of cancer”[All Fields]) OR “screen”[All Fields]) OR “screenings”[All Fields]) OR “screened”[All Fields]) OR “screens”[All Fields]) AND (((“sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields])) OR “sensitivity and specificity”[All Fields]) OR (“specificity”[All Fields] AND “sensitivity”[All Fields])) OR “specificity sensitivity”[All Fields]).

Всего по указанному поисковому запросу было найдено 210 ссылок. Дальнейший отбор работ происходил (рис. 1) следующим образом:

- по исключению работ на языке, отличном от английского ($n = 6$);
- по исключению работ, не относящихся к проблеме оценки эффективности цитологического исследования и ВПЧ-тестирования в диагностике РШМ, а также предраковых состояний ($n = 188$).

В данный анализ включались публикации по результатам исследований, в которых проводилась оценка цитологического исследования и ВПЧ-тестирования в рамках скрининговых программ по диагностике РШМ, а также предраковых состояний по следующим критериям эффективности: чувствительность диагностического теста, специфичность диагностического теста.

В результате систематического поиска было найдено 16 систематических обзоров и метаанализов (МА) [4–18], в которых оценивалась эффективность цитологического исследования и/или ВПЧ-тестирования в диагностике РШМ, а также предраковых состояний. В 6 МА [4–6, 13, 16, 17] оценивалась эффективность ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическим исследованием в диагностике РШМ, а также предраковых состояний, в 3 МА [9, 11, 14] – эффективность цитологического исследования по сравнению с другими видами диагностики РШМ, а также предраковых состояний, в 3 МА [8, 10, 15] – эффективность ВПЧ-тестирования по сравнению с другими видами диагностики

РШМ, а также предраковых состояний, в 3 МА [7, 12, 18] – эффективность котестирования (комбинации цитологического исследования и ВПЧ-тестирования) в диагностике РШМ, а также предраковых состояний, в 1 систематическом обзоре – эффективность новых биомаркеров для диагностики цервикальной неоплазии, включая биомаркеры для обнаружения экспрессии p16 и Ki-67 (технология CINtec®).

Оценка эффективности ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическим исследованием в диагностике РШМ, а также предраковых состояний проводилась в 6 МА:

- М. Arbyn и соавт. (2004) [5] ($n = 5454$), в котором оценивалась эффективность ВПЧ-тестирования по сравнению с повторной цитологией при определении цервикальной интраэпителиальной неоплазии II и более степени тяжести (CIN 2+) у женщин, у которых были обнаружены атипичные клетки плоского эпителия неопределенного происхождения (ASCUS) на предыдущем мазке Папаниколау;
- М. Arbyn и соавт. (2008) [6] ($n = 58\,679$), в котором оценивалась эффективность Пап-теста и ВПЧ-тестирования при определении CIN различной степени тяжести или инвазивного РШМ;
- С. Chen и соавт. (2012) [7] ($n = 101\,299$), в котором оценивалась эффективность ВПЧ-тестирования с помощью тест-системы Hybrid Capture 2, Пап-тест и жидкостная цитология при скрининге РШМ;
- G. Koliopoulos и соавт. (2007) [8] ($n = 226\,337$), в котором оценивалась эффективность ВПЧ-тестирования с помощью тест-системы Hybrid Capture 2 или полимеразной цепной реакции по сравнению с цитологическим тестированием при определении CIN высокой степени тяжести в рамках первичного скрининга РШМ;
- G. Koliopoulos и соавт. (2017) [9] ($n = 220\,233$), в котором оценивалась эффективность ВПЧ-тести-

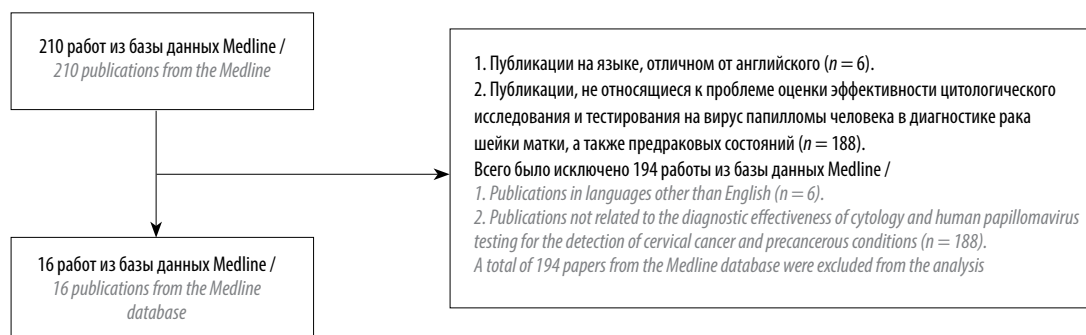


Рис. 1. Схема отбора публикаций по оценке диагностической эффективности цитологического исследования и тестирования на вирус папилломы человека в диагностике рака шейки матки, а также предраковых состояний

Fig. 1. Flowchart demonstrating selection of publication on the diagnostic effectiveness of cytology and human papillomavirus testing for the detection of cervical cancer and precancerous conditions

рования по сравнению с цитологическим исследованием при определении гистологически подтвержденной CIN 2+, включая аденокарциному *in situ*, у женщин в рамках первичного скрининга РШМ;

- R. Mustafa и соавт. (2015) [10] ($n = 39\,050$), в котором оценивалась эффективность ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическим исследованием при определении CIN различной степени тяжести.

Экономическая оценка применения различных стратегий скрининга проводилась с использованием математической модели, разработанной на базе Microsoft Excel®. В основу анализа положена марковская модель естественного развития онкогенной инфекции ВПЧ при отсутствии скрининга. Математическое моделирование выполнено для когорты пациенток в возрасте 30–64 лет включительно, не перенесших гистерэктомию и исходно не имевших симптомов РШМ. Клинико-экономический анализ выполнен с перспективы системы здравоохранения РФ и с учетом временного горизонта 40 лет. Будущие затраты и исходы лечения дисконтировали с использованием ставки дисконтирования 3,0 % в год.

В рамках анализа экономической эффективности оценивались затраты и эффективность 3 стратегий:

- традиционная цитология (Пап-тест) с последующим триажем (обнаружение экспрессии p16 и Ki-67, технология CINtec®);
- ВПЧ-тестирование (Cobas HPV+) с последующим триажем CINtec® и традиционной цитологией;
- котестирование — традиционная цитология + ВПЧ-тестирование (Cobas HPV®) с последующим триажем CINtec®.

Все исследуемые стратегии сравнивались со стратегией использования традиционной цитологии.

Клинико-экономическая эффективность медицинской технологии определялась путем расчета инкрементального показателя «затраты — эффективность» медицинской технологии. Результат оценки клинико-экономической эффективности сравнивался с порогом затратной эффективности, который отражает ту дополнительную сумму в денежных единицах, которую государство готово заплатить за достижение определенного терапевтического эффекта, например за 1 год сохраненной жизни или за 1 год сохраненной качественной жизни.

Результаты и обсуждение

Установлено, что чувствительность ВПЧ-тестирования при диагностике РШМ составляет от 72,1 до 94 %, при диагностике CIN 1+ — 26,6 %, при диагностике CIN 2+ — от 61,9 до 92,6 %, при диагностике CIN 3+ — от 68,4 до 96,5 %. Стоит отметить, что данные значения варьируют в зависимости от методики проведения ВПЧ-тестирования.

Выявлено, что чувствительность традиционного цитологического исследования (Пап-тест) при диагностике РШМ при пороге определения «ASCUS» составляет от 72,5 до 81,8 %, при пороге определения «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени тяжести (LSIL)» — от 45,7 до 65,1 %, при пороге определения «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести (HSIL)» — 65,1 %. Чувствительность традиционного цитологического исследования при диагностике CIN 1+ при пороге определения ASCUS составляет 34,3 %, при пороге определения LSIL — 30,6 %. Чувствительность традиционного цитологического исследования при диагностике CIN 2+ при пороге определения ASCUS составляет от 57 до 72,7 %, при пороге определения LSIL — от 51,2 до 62,8 %, при пороге определения HSIL — 42,6 %. Чувствительность традиционного цитологического исследования при диагностике CIN 3+ при пороге определения ASCUS составляет от 63 до 71,9 %, при пороге определения LSIL — от 56,1 до 74,4 %, при пороге определения HSIL — 51,6 %.

Показано, что чувствительность жидкостной цитологии при диагностике РШМ составляет 88 %. Чувствительность жидкостной цитологии при диагностике CIN 2+ при пороге определения ASCUS составляет 75,5 %, при пороге определения LSIL — 70,3 %. Чувствительность жидкостной цитологии при диагностике CIN 3+ при пороге определения ASCUS составляет 76 %, при пороге определения LSIL — 71,9 %.

Установлено, что специфичность ВПЧ-тестирования при диагностике РШМ составляет от 72,9 до 93 %, при диагностике CIN 1+ — 94 %, при диагностике CIN 2+ — от 86,5 до 94,7 %, при диагностике CIN 3+ — от 88,8 до 93,4 %. Стоит отметить, что данные значения варьируют в зависимости от методики проведения ВПЧ-тестирования.

Обнаружено, что специфичность традиционного цитологического исследования (Пап-тест) при диагностике РШМ при пороге определения ASCUS составляет от 57,6 до 91,8 %, при пороге определения LSIL — от 89,1 до 94,1 %, при пороге определения HSIL — 98,5 %. Специфичность традиционного цитологического исследования при диагностике CIN 1+ при пороге определения ASCUS составляет 94,6 %, при пороге определения LSIL — 96,7 %. Специфичность традиционного цитологического исследования при диагностике CIN 2+ при пороге определения ASCUS составляет от 91,9 до 96,3 %, при пороге определения LSIL — от 94,9 до 97,7 %, при пороге определения HSIL — 99,3 %. Специфичность традиционного цитологического исследования при диагностике CIN 3+ при пороге определения ASCUS составляет от 89,8 до 96,7 %, при пороге определения LSIL — от 92,9 до 96,9 %, при пороге определения HSIL — 99 %.

Показано, что специфичность жидкостной цитологии при диагностике РШМ составляет 88 %. Специфичность жидкостной цитологии при диагностике CIN 2+ при пороге определения ASCUS составляет 91,9 %, при пороге определения LSIL – 96,3 %. Специфичность жидкостной цитологии при диагностике CIN 3+ при пороге определения ASCUS составляет 91,2 %, при пороге определения LSIL – 96,1 %.

Оценка эффективности ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическим тестированием в диагностике РШМ, а также предраковых состояний. В табл. 1 представлены результаты оценки эффективности ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическим исследованием при диагностике РШМ, а также предраковых состояний.

Оценка эффективности традиционного цитологического исследования по сравнению с другими методами диагностики РШМ, а также предраковых состояний. В табл. 2 представлены результаты оценки эффективности традиционного цитологического исследования по сравнению с другими методами диагностики РШМ, а также предраковых состояний по следующим критериям: чувствительность, специфичность.

Установлено, что чувствительность жидкостной цитологии в рамках диагностики РШМ при пороге определения ASCUS составляет 90,4 %, при пороге определения LSIL – 79,1 %, при пороге определения HSIL – 57,1 %. По результатам 2 исследований [9, 11] чувствительность традиционного цитологического исследования в диагностике плоскоклеточного РШМ составляет 92,7 %, при определении ASCUS – 88,2 %, при определении LSIL – от 75,6 до 80,5 %, при определении HSIL – от 55,2 до 97,6 %. По результатам исследования X. Cong и соавт. (2007) [11] чувствительность традиционного цитологического исследования в диагностике РШМ в зависимости от модели распределения в МА составляет от 58 до 60 %.

Показано, что специфичность жидкостной цитологии в рамках диагностики РШМ при пороге определения ASCUS составляет 64,6 %, при пороге определения LSIL – 78,8 %, при пороге определения HSIL – 97 %. По результатам 2 исследований [9, 11] специфичность традиционного цитологического исследования в диагностике плоскоклеточного РШМ составляет 87,5 %, при определении ASCUS – 71,3 %, при определении LSIL – от 80,6 до 81,2 %, при определении HSIL – от 71,7 до 96,7 %. По результатам исследования X. Cong и соавт. (2007) [11] специфичность традиционного цитологического исследования в диагностике РШМ в зависимости от модели распределения в МА составляет от 70 до 76 %.

Оценка эффективности ВПЧ-тестирования по сравнению с другими методами диагностики рака шейки матки, а также предраковых состояний. В табл. 3 представлены результаты оценки эффективности ВПЧ-тестирования по сравнению с другими методами диагностики РШМ,

а также предраковых состояний по следующим критериям: чувствительность, специфичность.

Обнаружено, что чувствительность ВПЧ-тестирования по сравнению с визуальным осмотром с применением уксусной кислоты или раствора Люголя в диагностике РШМ составляет 88,3 %. По результатам 2 исследований [8, 10] чувствительность ВПЧ-тестирования по сравнению с иммуноцитохимическим исследованием при определении CIN 2+ в триаже ASCUS составляет от 91,6 до 93 %, в триаже LSIL – от 95 до 99,5 %. Чувствительность ВПЧ-тестирования по сравнению с иммуноцитохимическим исследованием при определении CIN 3+ в триаже ASCUS составляет от 92,2 до 98 %, в триаже LSIL – от 98,6 до 100 %.

Выявлено, что специфичность ВПЧ-тестирования по сравнению с визуальным осмотром с применением уксусной кислоты или раствора Люголя в диагностике РШМ составляет от 73,9 %. По результатам 2 исследований [8, 10] специфичность ВПЧ-тестирования по сравнению с иммуноцитохимическим исследованием при определении CIN 2+ в триаже ASCUS составляет от 40,5 до 45 %, в триаже LSIL – от 27 до 28,9 %. Специфичность ВПЧ-тестирования по сравнению с иммуноцитохимическим исследованием при определении CIN 3+ в триаже ASCUS составляет от 92,2 до 98 %, в триаже LSIL – от 22 до 22,5 %.

Оценка эффективности котестирования по сравнению с только цитологическим исследованием в диагностике РШМ, а также предраковых состояний. В табл. 4 представлены результаты оценки эффективности котестирования по сравнению с только цитологическим исследованием в диагностике РШМ, а также предраковых состояний по следующим критериям: чувствительность, специфичность, относительный риск (ОР) выявления заболевания.

По результатам исследования Т. Li и соавт. (2017) [16] установлено, что чувствительность котестирования по сравнению с цитологическим исследованием при диагностике РШМ составляет 93,7 %, чувствительность только цитологического исследования – 74,3 %. По результатам исследования Q. Pan и соавт. (2014) [17] чувствительность котестирования по сравнению с жидкостной цитологией при определении CIN 2+ составила 98,6 %, при определении CIN 3+ – 99,6 %. При этом чувствительность только жидкостной цитологии при определении CIN 2+ составляет 90,2 %, при определении CIN 3+ – 95,1 %.

По результатам исследования Т. Li и соавт. (2017) [16] специфичность котестирования по сравнению с цитологическим исследованием при диагностике РШМ составляет 85,8 %, специфичность только цитологического исследования – 95,1 %. По результатам исследования Q. Pan и соавт. (2014) [17] специфичность котестирования по сравнению с жидкостной цитологией при определении CIN 2+ составляет 77,5 %,

Таблица 1. Оценка эффективности тестирования на вирус папилломы человека по сравнению с цитологическим исследованием при диагностике рака шейки матки, а также предраковых состояний

Table 1. Effectiveness of human papillomavirus testing compared to cytology in the diagnosis of cervical cancer and precancerous conditions

Исследование Study	Исследуемая технология, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Test evaluated; effectiveness (%), 95 % CI	Технология сравнения, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Reference test; effectiveness (%), 95 % CI
Чувствительность диагностического теста Test sensitivity		
M. Arbyn et al., 2004 [5]	ВПЧ-тестирование: 84,4 (77,6–91,1) HPV testing: 84.4 (77.6–91.1)	Повторная цитология: Repeated cytology: 1) при пороге определения ASCUS: 81,8 (73,5–84,3) with an ASCUS threshold: 81.8 (73.5–84.3) 2) при пороге определения LSIL: 45,7 (34,0–57,4) with a LSIL threshold: 45.7 (34.0–57.4)
M. Arbyn et al., 2008 [6]	ВПЧ-тестирование: HPV testing: рак шейки матки: 72,1 (60,3–83,8) cervical cancer: 72.1 (60.3–83.8) CIN 1+: 26,6 (21,5–31,6) CIN 2+: 61,9 (56,2–67,7) CIN 3+: 68,4 (61,5–75,4)	Пап-тест: Pap test: 1) при пороге определения ASCUS: with an ASCUS threshold: рак шейки матки: 72,5 (54,9–90,0) cervical cancer: 72.5 (54.9–90.0) CIN 1+: 34,3 (15,3–53,2) CIN 2+: 57,0 (37,6–76,3) CIN 3+: 63,0 (37,9–88,2) 2) при пороге определения LSIL: with a LSIL threshold: рак шейки матки: 65,1 (43,2–87,1) cervical cancer: 65.1 (43.2–87.1) CIN 1+: 30,6 (11,2–49,9) CIN 2+: 51,2 (30,0–72,4) CIN 3+: 56,1 (32,7–79,6) 3) при пороге определения HSIL: with a HSIL threshold: рак шейки матки: 65,1 (43,2–87,1) cervical cancer: 65.1 (43.2–87.1) CIN 2+: 42,6 (26,5–58,6) CIN 3+: 51,6 (32,0–71,1)
C. Chen et al., 2012 [7]	ВПЧ-тестирование: 74 (69–78) HPV testing: 74 (69–78)	Пап-тест: 59 (56–62) Pap-test: 59 (56–62) Жидкостная цитология: 88 (83–91) Liquid-based cytology: 88 (83–91)
G. Koliopoulos et al., 2007 [8]	ВПЧ-тестирование: HPV testing: 1) с использованием Hybrid Capture 2: using Hybrid Capture 2: CIN 2+: 90,0 (86,4–93,7) CIN 3+: 85,1 (76,2–93,9) 2) с использованием ПЦР: using PCR: CIN 2+: 80,9 (70,0–91,7) CIN 3+: 82,5 (68,2–96,9)	Пап-тест: Pap test: 1) при пороге определения ASCUS: with an ASCUS threshold: CIN 2+: 72,7 (63,9–81,5) CIN 3+: 71,9 (57,0–86,8) 2) при пороге определения LSIL: with a LSIL threshold: CIN 2+: 61,6 (48,0–75,2) CIN 3+: 66,3 (49,0–83,5)
G. Koliopoulos et al., 2017 [9]	ВПЧ-тестирование с использованием Hybrid Capture 2: HPV testing using Hybrid Capture 2: CIN 2+: 92,6 (89,6–95,3) CIN 3+: 96,5 (94,0–97,9)	Пап-тест: Pap test: при пороге определения ASCUS: with an ASCUS threshold: CIN 2+: 65,9 (54,9–75,3) CIN 3+: 70,3 (57,9–80,3) при пороге определения LSIL: with a LSIL threshold: CIN 2+: 62,8 (46,8–76,5) CIN 3+: 74,4 (67,8–80,1)

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Исследование Study	Исследуемая технология, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Test evaluated; effectiveness (%), 95 % CI	Технология сравнения, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Reference test; effectiveness (%), 95 % CI
G. Koliopoulos et al., 2017 [9]	ВПЧ-тестирование с использованием Hybrid Capture 2: HPV testing using Hybrid Capture 2: CIN 2+: 92,6 (89,6–95,3) CIN 3+: 96,5 (94,0–97,9)	Жидкостная цитология: Liquid-based cytology: при пороге определения ASCUS: with an ASCUS threshold: CIN 2+: 75,5 (66,6–82,7) CIN 3+: 76,0 (64,7–84,5) при пороге определения LSIL: with a LSIL threshold: CIN 2+: 70,3 (59,7–79,1) CIN 3+: 71,9 (61,2–76,0)
R. Mustafa et al., 2015 [10]	ВПЧ-тестирование: 94 (89–97) HPV testing: 94 (89–97)	Пап-тест: 70 (57–80) Pap test: 70 (57–80)
Специфичность диагностического теста Test specificity		
M. Arbyn et al., 2004 [5]	ВПЧ-тестирование: 72,9 (62,5–83,3) HPV testing: 72,9 (62,5–83,3)	Повторная цитология: Repeated cytology: при пороге определения ASCUS: 57,6 (49,5–65,7) with an ASCUS threshold: 57,6 (49,5–65,7) при пороге определения LSIL: 89,1 (82,1–96,2) with a LSIL threshold: 89,1 (82,1–96,2)
M. Arbyn et al., 2008 [6]	ВПЧ-тестирование: HPV testing: рак шейки матки: 93,0 (91,8–94,2) cervical cancer: 93,0 (91,8–94,2) CIN 1+: 94,0 (92,9–95,1) CIN 2+: 93,6 (92,4–94,8) CIN 3+: 93,4 (92,2–94,6)	Пап-тест: Pap test: при пороге определения ASCUS: with an ASCUS threshold: рак шейки матки: 91,8 (87,5–96,2) cervical cancer: 91,8 (87,5–96,2) CIN 1+: 94,6 (91,5–97,7) CIN 2+: 92,8 (88,7–96,8) CIN 3+: 92,3 (88,1–96,6) при пороге определения LSIL: with a LSIL threshold: рак шейки матки: 94,1 (91,0–97,1) cervical cancer: 94,1 (91,0–97,1) CIN 1+: 96,7 (94,8–98,5) CIN 2+: 94,9 (92,1–97,7) CIN 3+: 94,5 (91,6–97,5) при пороге определения HSIL: with a HSIL threshold: рак шейки матки: 98,5 (97,8–99,3) cervical cancer: 98,5 (97,8–99,3) CIN 2+: 99,3 (98,8–99,7) CIN 3+: 99,0 (98,4–99,5)
C. Chen et al., 2012 [7]	ВПЧ-тестирование: 92 (92–93) HPV testing: 92 (92–93)	Пап-тест: 94 (94–94) Pap test: 94 (94–94) Жидкостная цитология: 88 (87–89) Liquid-based cytology: 88 (87–89)
G. Koliopoulos et al., 2007 [8]	ВПЧ-тестирование: HPV testing: с использованием Hybrid Capture 2: using Hybrid Capture 2: CIN 2+: 86,5 (83,1–89,8) CIN 3+: 90,4 (87,1–93,6) с использованием ПЦР: using PCR: CIN 2+: 94,7 (92,5–96,9) CIN 3+: 88,8 (69,7–108)	Пап-тест: Pap test: при пороге определения ASCUS: with an ASCUS threshold: CIN 2+: 91,9 (90,2–93,6) CIN 3+: 89,8 (87,1–92,5) при пороге определения LSIL: with a LSIL threshold: CIN 2+: 96,0 (94,8–97,2) CIN 3+: 92,9 (90,1–95,8)

Окончание табл. 1
End of table 1

Исследование Study	Исследуемая технология, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Test evaluated; effectiveness (%), 95 % CI	Технология сравнения, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Reference test; effectiveness (%), 95 % CI
G. Koliopoulos et al., 2017 [9]	ВПЧ-тестирование с использованием Hybrid Capture 2: HPV testing using Hybrid Capture 2: CIN 2+: 89,3 (87,0–91,2) CIN 3+: 89,2 (86,7–91,3)	Пап-тест: Pap test: при пороге определения ASCUS: with an ASCUS threshold: CIN 2+: 96,3 (94,7–97,4) CIN 3+: 96,7 (94,6–98,0) при пороге определения LSIL: with a LSIL threshold: CIN 2+: 97,7 (96,1–98,7) CIN 3+: 96,9 (94,9–98,1) Жидкостная цитология: Liquid-based cytology: при пороге определения ASCUS: with an ASCUS threshold: CIN 2+: 91,9 (90,1–90,5) CIN 3+: 91,2 (90,1–90,5) при пороге определения LSIL: with a LSIL threshold: CIN 2+: 96,2 (94,6–97,4) CIN 3+: 96,1 (93,5–97,6)
R. Mustafa et al., 2015 [10]	ВПЧ-тестирование: 90 (86–93) HPV testing: 90 (86–93)	Пап-тест: 95 (92–97) Pap test: 95 (92–97)

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека; ДИ – доверительный интервал; ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия неопределенного происхождения; LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени тяжести; CIN 1+ – цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени тяжести или выше; CIN 2+ – цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени тяжести или выше; CIN 3+ – цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени тяжести или выше; HSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Note. HPV – human papillomavirus; CI – confidence interval; ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion; CIN 1+ – grade 1+ cervical intraepithelial neoplasia; CIN 2+ – grade 2+ cervical intraepithelial neoplasia; CIN 3+ – grade 3+ cervical intraepithelial neoplasia; HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion; PCR – polymerase chain reaction.

при определении CIN 3+ – 76,3 %. При этом специфичность только жидкостной цитологии при определении CIN 2+ составляет 85,6 %, при определении CIN 3+ – 84,4 %.

Обнаружено что ОР выявления CIN 2+ для котестирования по сравнению с цитологическим исследованием составляет 1,19; 95 % доверительный интервал (ДИ) (0,99–1,46); $p = 0,068$; ОР выявления CIN 3+ – 0,99; 95 % ДИ (0,87–1,14); $p = 0,95$. Полученные результаты исследования G. Bouchard-Fortier и соавт. (2013) [18] демонстрируют отсутствие статистической значимости при выявлении CIN 2+ и CIN 3+ между котестированием и только цитологическим исследованием.

Оценка эффективности новых биомаркеров для диагностики цервикальной неоплазии, включая биомаркеры для обнаружения экспрессии p16 и Ki-67. Оценка эффективности тестирования с определением онкобелков p16 и Ki-67, а также других новых биомаркеров проводилась в систематическом обзоре C.G. Ouyang и соавт. (2020) [19]. В данный систематический обзор вклю-

чены результаты 58 исследований. Доля участниц с CIN 2+ (определенной с использованием гистологического исследования) составляла от 13,7 до 88,4 %. Диагностическая эффективность анализов для обнаружения CIN 2+ составляла: 1) для антигена плоскоклеточного рака (SCC-Ag) диапазон чувствительности – 78,6–81,2 %, специфичности – 74,0–100 %; 2) для макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) диапазон чувствительности – 68,0–87,7 %, специфичности – 64,7–94,0 %; 3) для фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) диапазон чувствительности – 56,0–83,5 %, специфичности – 74,6–96,0 %; 4) для обнаружения микро-РНК диапазон чувствительности – 52,9–67,3 %, специфичности – 76,4–94,4 %; 5) для иммуноцитохимического исследования на определение белков p16/Ki-67 диапазон чувствительности – 50–100 %, специфичности – 39,0–90,4 %; 6) для обнаружения мРНК ВПЧ Е6/Е7 диапазон чувствительности – 65,0–100 %, специфичности – 42,7–90,2 %; 7) для использования биомаркеров метилирования

Таблица 2. Оценка эффективности традиционного цитологического исследования по сравнению с другими методами диагностики рака шейки матки, а также предраковых состояний**Table 2.** Effectiveness of conventional cytology compared to other diagnostic methods for the detection of cervical cancer and precancerous conditions

Исследование Study	Исследуемая технология, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Test evaluated; effectiveness (%), 95 % CI	Технология сравнения, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Reference test; effectiveness (%), 95 % CI
Чувствительность диагностического теста Test sensitivity		
M. Arbyn et al., 2008 [6]	Жидкостная цитология: Liquid-based cytology: при пороге определения ASCUS: 90,4 (82,5–95,0) with an ASCUS threshold: 90.4 (82.5–95.0) при пороге определения LSIL: 79,1 (70,1–86,0) with a LSIL threshold: 79.1 (70.1–86.0) при пороге определения HSIL: 57,1 (46,3–67,2) with a HSIL threshold: 57.1 (46.3–67.2)	Пап-тест: Pap test: при пороге определения ASCUS: 88,2 (80,2–93,2) with an ASCUS threshold: 88.2 (80.2–93.2) при пороге определения LSIL: 75,6 (66,5–83,0) with a LSIL threshold: 75.6 (66.5–83.0) при пороге определения HSIL: 55,2 (45,5–64,7) with a HSIL threshold: 55.2 (45.5–64.7)
X. Cong et al., 2007 [11]	Пап-тест (модель биномиального распределения): 58 (49–67) Pap test (binomial distribution): 58 (49–67)	Пап-тест (модель логнормального распределения): 60 (45–74) Pap test (log-normal distribution): 60 (45–74)
J. Pyo et al., 2019 [12]	Цитологическое исследование по сравнению с гистологией: Cytology compared to histology: общее (кумулятивное) значение: 93,9 (93,7–94,1) total (cumulative) value: 93.9 (93.7–94.1) при определении плоскоклеточного рака шейки матки: 92,7 (87,3–96,3) in case of squamous cell cervical cancer detection: 92.7 (87.3–96.3) при определении LSIL: 80,5 (78,7–81,2) with LSIL: 80.5 (78.7–81.2) при определении HSIL: 97,6 (97,4–97,8) with HSIL: 97.6 (97.4–97.8)	
Специфичность диагностического теста Test specificity		
M. Arbyn et al., 2008 [6]	Жидкостная цитология: Liquid-based cytology: при пороге определения ASCUS: 64,6 (50,1–76,8) with an ASCUS threshold: 64.6 (50.1–76.8) при пороге определения LSIL: 78,8 (69,8–85,7) with a LSIL threshold: 78.8 (69.8–85.7) при пороге определения HSIL: 97,0 (93,8–98,6) with a HSIL threshold: 97.0 (93.8–98.6)	Пап-тест: Pap test: при пороге определения ASCUS: 71,3 (58,3–81,6) with an ASCUS threshold: 71.3 (58.3–81.6) при пороге определения LSIL: 81,2 (71,9–88,0) with a LSIL threshold: 81.2 (71.9–88.0) при пороге определения HSIL: 96,7 (95,6–97,5) with a HSIL threshold: 96.7 (95.6–97.5)
X. Cong et al., 2007 [11]	Пап-тест (модель биномиального распределения): 70 (62–77) Pap test (binomial distribution): 70 (62–77)	Пап-тест (модель логнормального распределения): 76 (66–76) Pap test (log-normal distribution): 76 (66–76)
J. Pyo et al., 2019 [12]	Цитологическое исследование по сравнению с гистологией: Cytology compared to histology: общее (кумулятивное) значение: 77,6 (77,4–77,8) total (cumulative) value: 77.6 (77.4–77.8) при определении плоскоклеточного рака шейки матки: 87,5 (87,2–87,8) in case of squamous cell cervical cancer detection: 87.5 (87.2–87.8) при определении LSIL: 80,6 (80,2–81,0) with a LSIL threshold: 80.6 (80.2–81.0) при определении HSIL: 71,7 (71,3–72,0) with a HSIL threshold: 71.7 (71.3–72.0)	

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека; ДИ – доверительный интервал; ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия неопределенного происхождения; LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени тяжести; HSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести.

Note. HPV – human papillomavirus; CI – confidence interval; ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion.

ДНК в соскобах шейки матки диапазон чувствительности — 59,7–92,9 %, специфичности — 67,0–98,0 %.

Анализ скрининговых программ. Установлено, что многие развитые страны имеют большой опыт и дол-

гую историю проведения скрининга РШМ. Начиная с оппортунистического скрининга, который проводился лишь небольшому числу женщин, инициативы по раннему предупреждению РШМ поощрялись в рамках

Таблица 3. Оценка эффективности тестирования на вирус папилломы человека по сравнению с другими методами диагностики рака шейки матки, а также предраковых состояний

Table 3. Effectiveness of human papillomavirus testing compared to other diagnostic methods for the detection of cervical cancer and precancerous conditions

Исследование Study	Исследуемая технология, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Test evaluated; effectiveness (%), 95 % CI	Технология сравнения, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Reference test; effectiveness (%), 95 % CI
Чувствительность диагностического теста Test sensitivity		
J. Fokom-Domgue et al., 2015 [13]	ВПЧ-тестирование: 88,3 (73,1–95,5) HPV testing: 88.3 (73.1–95.5)	Визуальный осмотр с применением уксусной кислоты: 82,4 (76,3–87,3) Visual inspection with acetic acid: 82.4 (76.3–87.3) Визуальный осмотр с применением раствора Люголя: 95,1 (90,1–97,7) Visual inspection with Lugol iodine: 95.1 (90.1–97.7)
E. Peeters et al., 2019 [14]	ВПЧ-тестирование: HPV testing: триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 93 (91–95) CIN 3+: 98 (85–100) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 95 (94–96) CIN 3+: 100 (95–100)	Иммуноцитохимическое исследование (p16): Immunocytochemistry (p16): триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 82 (76–87) CIN 3+: 85 (73–92) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 83 (76–88) CIN 3+: 86 (79–91) Иммуноцитохимическое исследование (p16 и Ki-67): Immunocytochemistry (p16 and Ki-67): триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 84 (77–89) CIN 3+: 88 (58–98) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 86 (82–89) CIN 3+: 96 (88–98)
J. Roelens et al., 2012 [15]	ВПЧ-тестирование: HPV testing: триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 91,6 (85,9–95,1) CIN 3+: 92,2 (85,1–99,4) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 99,5 (82,6–100,0) CIN 3+: 98,6 (95,9–101,3)	Иммуноцитохимическое исследование (p ¹⁶ INK ^{4a}): Immunocytochemistry (p ¹⁶ INK ^{4a}): триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 83,2 (76,8–88,2) CIN 3+: 85,4 (71,7–93,1) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 83,8 (73,5–90,6) CIN 3+: 87,7 (78,6–93,2)
Специфичность диагностического теста Test specificity		
J. Fokom-Domgue et al., 2015 [13]	ВПЧ-тестирование: 73,9 (50,7–88,7) HPV testing: 73.9 (50.7–88.7)	Визуальный осмотр с применением уксусной кислоты: 87,4 (77,1–93,4) Visual inspection with acetic acid: 87.4 (77.1–93.4) Визуальный осмотр с применением раствора Люголя: 87,2 (78,1–92,8) Visual inspection with Lugol iodine: 87.2 (78.1–92.8)

Окончание табл. 3
End of table 3

Исследование Study	Исследуемая технология, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Test evaluated; effectiveness (%), 95 % CI	Технология сравнения, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ Reference test; effectiveness (%), 95 % CI
E. Peeters et al., 2019 [14]	ВПЧ-тестирование: HPV testing: триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 45 (38–53) CIN 3+: 47 (39–56) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 27 (23–33) CIN 3+: 22 (19–25)	Иммуноцитохимическое исследование (p16): Immunocytochemistry (p16): триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 71 (65–76) CIN 3+: 62 (58–65) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 62 (52–71) CIN 3+: 49 (38–60) Иммуноцитохимическое исследование (p16 и Ki-67): Immunocytochemistry (p16 and Ki-67): триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 77 (70–82) CIN 3+: 72 (67–76) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 66 (59–72) CIN 3+: 47 (36–58)
J. Roelens et al., 2012 [15]	ВПЧ-тестирование: HPV testing: триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 40,5 (33,5–47,9) CIN 3+: 41,0 (33,1–48,8) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 28,9 (16,4–45,6) CIN 3+: 22,5 (15,3–29,6)	Иммуноцитохимическое исследование (p ^{16INK4a}): Immunocytochemistry (p ^{16INK4a}): триаж ASCUS: ASCUS triage: CIN 2+: 71,0 (65,0–76,4) CIN 3+: 61,1 (57,2–64,9) триаж LSIL: LSIL triage: CIN 2+: 65,7 (54,2–75,6) CIN 3+: 48,9 (36,2–61,7)

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека; ДИ – доверительный интервал; ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия неопределенного происхождения; LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени тяжести; CIN 2+ – цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени тяжести или выше; CIN 3+ – цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени тяжести или выше.

Note. HPV – human papillomavirus; CI – confidence interval; ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion; CIN 2+ – grade 2+ cervical intraepithelial neoplasia; CIN 3+ – grade 3+ cervical intraepithelial neoplasia.

политики расширения оппортунистического скрининга. В итоге в некоторых странах были разработаны и внедрены национальные или региональные программы «организованного» скрининга [20].

Таким образом, принято различать 2 типа скрининга: организованные скрининговые программы и оппортунистический скрининг. Оппортунистический скрининг – проведение тестирования или обследования по инициативе пациента или лечащего врача по различным причинам. Этот тип скрининга часто приводит к высокому охвату только определенных групп населения, которые часто подвергаются скринингу, в то время как другие группы населения, как правило с более низким социально-экономическим статусом, подвергаются меньшему охвату.

Организованные скрининговые программы – это четкий и систематизированный процесс, направленный на обнаружение непроявившегося заболевания в здоровой, бессимптомной популяции с помощью тестов, обследований или других процедур, которые можно быстро и легко применить к целевой популяции; это процесс, который начинается с приглашения к участию и заканчивается лечением для определенных лиц.

В то же время в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» скрининг при профилактических осмотрах здоровых женщин считается выполненным при охвате 80 % и более женского населения [4]. Таким образом, в России установлены даже более

Таблица 4. Оценка эффективности котестирования по сравнению с только цитологическим исследованием в диагностике рака шейки матки, а также предраковых состояний**Table 4.** Effectiveness of co-testing compared to other cytology alone for the detection of cervical cancer and precancerous conditions

Исследование Study	Исследуемая технология, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ, <i>p</i> Test evaluated; effectiveness (%), 95 % CI, <i>p</i>	Технология сравнения, показатель эффективности теста (%), 95 % ДИ, <i>p</i> Reference test; effectiveness (%), 95 % CI, <i>p</i>
Чувствительность диагностического теста Test sensitivity		
T. Li et al., 2017 [16]	Котестирование (цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование): 93,7 (92,5–94,8) Co-testing (cytology and HPV testing): 93.7 (92.5–94.8)	Цитологическое исследование: 74,3 (71,6–76,8) Cytology: 74.3 (71.6–76.8)
Q. Pan et al., 2014 [17]	Котестирование (жидкостная цитология и ВПЧ-тестирование): Co-testing (liquid-based cytology and HPV testing): CIN 2+: 98,6 (97,6–99,3) CIN 3+: 99,6 (98,4–99,9)	Жидкостная цитология: Liquid-based cytology: CIN 2+: 90,2 (88,1–92,1) CIN 3+: 95,1 (92,7–96,9)
Специфичность диагностического теста Test specificity		
T. Li et al., 2017 [16]	Котестирование (цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование): 85,8 (85,5–86,0) Co-testing (cytology and HPV testing): 85.8 (85.5–86.0)	Цитологическое исследование: 95,1 (94,9–95,3) Cytology: 95.1 (94.9–95.3)
Q. Pan et al., 2014 [17]	Котестирование (жидкостная цитология и ВПЧ-тестирование): Co-testing (liquid-based cytology and HPV testing): CIN 2+: 77,5 (73,8–81,3) CIN 3+: 76,3 (72,5–80,2)	Жидкостная цитология: Liquid-based cytology: CIN 2+: 85,6 (83,0–88,1) CIN 3+: 84,4 (81,8–87,1)
Относительный риск выявления заболевания Relative risk of the disease		
G. Bouchard-Fortier et al., 2013 [18]	Котестирование (цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование) по сравнению с цитологическим исследованием: Co-testing (cytology and HPV testing) compared to cytology alone: CIN 2+: первичный скрининг: 1,41 (1,12–1,76), <i>p</i> = 0,003 primary screening: 1.41 (1.12–1.76), <i>p</i> = 0.003 повторное котестирование: 0,77 (0,63–0,93), <i>p</i> = 0,006 repeated co-testing: 0.77 (0.63–0.93), <i>p</i> = 0.006 общее (кумулятивное) значение: 1,19 (0,99–1,46), <i>p</i> = 0,068 total (cumulative) value: 1.19 (0.99–1.46), <i>p</i> = 0.068 CIN 3+: первичный скрининг: 1,15 (0,99–1,33), <i>p</i> = 0,064 primary screening: 1.15 (0.99–1.33), <i>p</i> = 0.064 повторное котестирование: 0,68 (0,55–0,85), <i>p</i> = 0,001 repeated co-testing: 0.68 (0.55–0.85), <i>p</i> = 0.001 общее (кумулятивное) значение: 0,99 (0,87–1,14), <i>p</i> = 0,95 total (cumulative) value: 0.99 (0.87–1.14), <i>p</i> = 0.95	

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека; ДИ – доверительный интервал; CIN 2+ – цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени тяжести или выше; CIN 3+ – цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени тяжести или выше; *p* – показатель статистической значимости.

Note. HPV – human papillomavirus; CI – confidence interval; CIN 2+ – grade 2+ cervical intraepithelial neoplasia; CIN 3+ – grade 3+ cervical intraepithelial neoplasia; HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesions; *p* – statistical significance.

строгие критерии по охвату женщин скрининговыми программами.

Существуют надежные доказательства того, что организованные программы скрининга РШМ более эффективны, чем оппортунистические, а также хорошо известно, что организованный скрининг шейки матки снижает заболеваемость и смертность от РШМ [21]. Согласно систематическому обзору результатов внедрения программ скрининга РШМ в европейских

странах, снижение смертности от РШМ среди женщин, принимающих участие в скрининге, по сравнению с женщинами, не участвовавшими в программах, варьирует от 41 до 92 %. Сокращение смертности было схожим в Западной (45–92 %) и Северной (41–87 %) Европе и было выше в более поздних исследованиях (66–92 %).

Ниже приведены данные о наличии оппортунистического и организованного скрининга в странах Европы

(табл. 5). Несмотря на наличие международных рекомендаций с учетом достоинств и недостатков всех доступных скрининговых тестов РШМ, в мире не существует единой модели для скрининга РШМ, которая подошла бы для каждой страны. Существуют различные факторы, влияющие на реализацию программы скрининга: финансовые ресурсы системы здравоохранения, существующая медицинская и экономическая инфраструктура, а также отношение общества к онкологическим проблемам и их профилактике [22].

Согласно самым последним публикациям по теме организации скрининговых программ РШМ и предраковых состояний в мире, прослеживается отчетливый тренд к переходу от цитологического тестирования к тестированию на основе выявления ДНК ВПЧ в определенных возрастных когортах женщин.

Анализ эффективности организованных скрининговых программ. Эффективность организованных скрининговых программ в снижении смертности от состояний, связанных с неоплазиями шейки матки, служит объектом пристального внимания экономистов и клиницистов.

Снижение смертности при имплементации программы скрининга может серьезно отличаться в зависимости от многих факторов, таких как возраст начала и окончания скрининга, охват программой населения, вид применяемого вмешательства, частота скрининга, чувствительность и специфичность методов тестирования и алгоритм действий в случае обнаружения заслуживающих внимание отклонений.

В систематическом обзоре о влиянии скрининга РШМ на смертность в Европе [21] были проанализированы данные 2562 научных статей, из которых в финальный обзор вошли 10, датируемые с 1979 по 2016 г. В обзор вошли страны Северной и Западной Европы с высоким уровнем дохода: Финляндия, Дания, Швеция, Норвегия, Великобритания (отдельно Шотландия) и Германия. В качестве метода скрининга рассматривалась только цитология. Результаты обзора продемонстрировали повсеместное снижение смертности на значения в диапазоне 41–91 % для популяции пациенток, участвующих в программе скрининга, и на значения в диапазоне 17–79 % для популяции пациенток, которые были приглашены поучаствовать в программе безотносительно их дальнейшего участия.

Известно, что исследование в Индии показало, что даже один скрининговый тест в течение всей жизни снижает риск смертности на 35 % и заболеваемости распространенным РШМ по сравнению с отсутствием скрининга на 44 % [26]. Стоит отметить, что тестирование снижает риск диагностирования инвазивного РШМ по сравнению с отсутствием скрининга на 62 % [26]. Объединенные данные из десятков исследований показали значительный защитный эффект цитологического скрининга (отношение шансов 0,35; 95 % ДИ 0,30–0,41) [26]. Необходимо добавить, что имеющиеся

данные свидетельствуют о значительном защитном эффекте при скрининге женщин в возрасте 30 лет и старше и с интервалами до 5 лет [26].

В США смертность от РШМ значительно снизилась вследствие широкого внедрения скрининговых программ. С 2000 по 2015 г. показатели смертности снизились с 2,8 до 2,3 случая на 100 тыс. женщин [26]. USPSTF с высокой степенью уверенности заключает, что польза от скрининга, проводимого каждые 3 года с использованием только цитологического исследования у женщин в возрасте от 21 до 29 лет, значительно перевешивает вред (нежелательные риски). Польза от скрининга, проводимого каждые 3 года с использованием только цитологического исследования, каждые 5 лет с использованием только тестирования на ВПЧ или каждые 5 лет с помощью обоих тестов (котестирование) у женщин в возрасте от 30 до 65 лет также перевешивает вред. В то же время скрининг женщин старше 65 лет, ранее прошедших адекватный скрининг, и женщин моложе 21 года не дает значительных преимуществ [26].

Не вызывает сомнения факт, что программы скрининга, включающие как цитологические исследования, так и ВПЧ-тестирования или их различные комбинации, снижают риск смерти от РШМ, однако экономическая эффективность разных стратегий скрининга может значительно отличаться в зависимости от методов скрининга и прочих характеристик.

Экономическая эффективность различных стратегий скрининга в Москве. Исходя из международного опыта, внедрение скрининговых программ приводит к снижению заболеваемости и смертности от РШМ. Однако какая из всех существующих стратегий скрининга (на основе Пап-теста, ВПЧ-теста, двухэтапное тестирование и другие комбинации) экономически эффективна в определенной стране, зависит от многих параметров: распространенности ВПЧ, чувствительности и специфичности применяемых тестов, стоимости оказания медицинских услуг. Экономическая эффективность определяется путем сопоставления клинической эффективности и затрат на каждую из стратегий.

По результатам клинико-экономического анализа различных стратегий скрининга для популяции пациенток г. Москвы можно сделать следующие выводы:

- 1) внедрение любой из исследуемых стратегий скрининговых программ приведет к снижению заболеваемости и смертности от РШМ;
- 2) все исследуемые стратегии скрининга являются затратно-эффективными по сравнению со стратегией применения только цитологического исследования. Значения показателей дополнительных затрат на 1 сохранный год жизни или год жизни с поправкой на его качество находятся в пределах референтного значения (порога) затратной эффективности в РФ, составляющего 2 235 000 руб. [27];

Таблица 5. Сравнительный анализ программ скрининга рака шейки матки в зарубежных странах
Table 5. Comparison of cervical cancer screening strategies in foreign countries

Страна Country	Наличие скрининговой программы (год начала) Presence of a screening program (year of initiation)	Возраст популяции скрининга, лет Age of population screened, years	Интервал скрининга, лет Screening interval, years	Первичный тест Primary test	Использование ВПЧ-тестирования Use of HPV testing
Австралия* Australia*	Организованная (1991) Organized (1991)	25–74	5	ВПЧ HPV	Используется Used
Австрия** Austria**	Опportunистическая Opportunistic	18+ или через 2 года после начала половой жизни 18+ or 2 years following sexual debut	1	ТЦ CC	В некоторых случаях финансируется ВПЧ-тест In some cases, HPV testing is funded
Бельгия** Belgium**	Организованная (2013) Organized (2013)	25–64	3	ТЦ/ЖЦ CC/LBC	Триаж Triage
Болгария** Bulgaria**	Опportunистическая Opportunistic	—	—	—	—
Великобритания* United Kingdom*	Организованная (1988) Organized (1988)	25–64	3 (возраст: 25–49); 5 (возраст: 50–64) 3 (age: 25–49 years); 5 (age: 50–64 years)	ВПЧ HPV	Используется Used
Венгрия** Hungary**	Организованная (2003) Organized	25–65	3	ТЦ CC	Используется Used
Германия* Germany*	Внедрена в 2020 г. Implemented in 2020	20+	20–29 — Пап-тест, с 30 — ВПЧ-тест с частотой 1 раз в 3 или 5 лет Age 20–29 years — Pap test; age 30 years and older: HPV test every 3 or 5 years	ВПЧ-тест с частотой 1 раз в 3 или 5 лет HPV test every 3 or 5 years	ВПЧ-тестирование среди женщин 30+ лет (согласно рекомендациям 2020 г.) HPV testing in women aged 30 years and older (according to 2020 guidelines)
Греция** Greece**	Опportunистическая Opportunistic	Начало половой жизни Sexual debut	1	ТЦ CC	Не используется Not used
Дания*** Denmark***	Организованная (2006) Organized (2006)	23–65	3 — для цитологии; 5 — для ВПЧ 3 for cytology and 5 for HPV	ВПЧ-тест заменил цитологию у 50 % женщин 30–59 лет. Цитология — у женщин 23–29 лет. ВПЧ-тест у женщин 60–65 лет HPV test replaced cytology in 50 % of women aged 30–59 years. HPV test in women aged 60–65 years	Используется у женщин 30–65 лет. Цитология в качестве триажа Used in women aged 30–65 years. Cytology as a triage
Израиль** Israel**	Опportunистическая Opportunistic	35–54	3	ЖЦ LBC	Не используется Not used
Ирландия** Ireland**	Организованная (2008) Organized (2008)	25–60	3 (возраст: 25–44); 5 (возраст: 45–60) 3 (age: 25–44); 5 (age: 45–60)	ЖЦ LBC	Триаж, контрольное тестирование Triage, follow-up testing

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

Страна Country	Наличие скрининговой программы (год начала) Presence of a screening program (year of initiation)	Возраст популяции скрининга, лет Age of population screened, years	Интервал скрининга, лет Screening interval, years	Первичный тест Primary test	Использование ВПЧ-тестирования Use of HPV testing
Испания* Spain*	Опportunистическая или организованная на региональном уровне Opportunistic or organized at the regional level	25–65	3 (возраст: 25–30), 5 (возраст: 30–65) 3 (age: 25–30), 5 (age: 30–65)	ТЦ/ЖЦ (25–30), ВПЧ (30–64) CC/LBC (25–30), HPV (30–64)	Триаж в некоторых регионах Triage in some regions
Италия* Italy*	Организованная (2014) Organized (2014)	25–64	3 (возраст: 25–30); 5 (возраст: 30–64) 3 (age: 25–30); 5 (age: 30–64)	ТЦ/ЖЦ (25–30), ВПЧ (30–64) CC/LBC (25–30), HPV (30–64)	ВПЧ-тест с 30 лет HPV testing starting from the age of 30 years
Канада* Canada*	С 21–25 до 65–70 лет; в регионах страны могут отличаться возраст, метод и интервал скрининга Between 21–25 and 65–70 years; age, method and screening interval may vary from region to region				
Кипр** Cyprus**	Опportunистическая Opportunistic	—	—	—	—
Китай* China*	Опportunистическая или организованная на региональном уровне Opportunistic or organized at the regional level	25–65	—	—	—
Латвия** Latvia**	Организованная (2009) Organized (2009)	25–69	3	ТЦ CC	Не используется Not used
Литва** Lithuania**	Организованная (2004) Organized (2004)	25–59	3	ТЦ CC	Не используется Not used
Люксембург** Luxembourg**	Опportunистическая Opportunistic	15+	1	ЖЦ LBC	Триаж Triage
Мальта*** Malta***	Внедряется организованная Organized is being implemented	25+	3 – для цитологии; 5 – для ВПЧ 3 for cytology and 5 for HPV	ВПЧ-тест у женщин после 30 лет или цитология у женщин 25–50 лет; визуальный осмотр с уксусной кислотой после 50 лет HPV test in women aged 30 years and older or cytology in women aged 25–50 years; visual inspection with acetic acid after 50 years of age	Цитология или ВПЧ-тест в качестве триажа Cytology or HPV test as a triage
Нидерланды** Netherlands**	Организованная (1970) Organized (1970)	30–64	5	ВПЧ HPV	Первичное тестирование, триаж Primary testing, triage
Норвегия*** Norway***	Организованная (1995) Organized (1995)	25–69	3 – для цитологии; 5 – для ВПЧ 3 for cytology and 5 for HPV	ТЦ/ЖЦ (25–33), ВПЧ (35–69) CC/LBC (25–33), HPV (35–69)	Цитология – триаж Cytology – triage
Польша** Poland**	Организованная (2006) Organized (2006)	25–59	3	ТЦ/ЖЦ (25–59); ВПЧ (30–59) CC/LBC (25–59); HPV (30–59)	Первичное тестирование в некоторых регионах, триаж Primary testing in some regions, triage

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

Страна Country	Наличие скрининговой программы (год начала) Presence of a screening program (year of initiation)	Возраст популяции скрининга, лет Age of population screened, years	Интервал скрининга, лет Screening interval, years	Первичный тест Primary test	Использование ВПЧ-тестирования Use of HPV testing
Португалия** Portugal**	Организованная (1990) Organized (1990)	25–59	3	ТЦ и ЖЦ CC and LBC	Котестирование в некоторых регионах Co-testing in some regions
Румыния** Romania**	Организованная (2012) Organized (2012)	25–64	5	ТЦ и ВПЧ CC and HPV	Котестирование в некоторых регионах Co-testing in some regions
Словакия** Slovakia**	Внедряется организованная (2008) Organized is being implemented (2008)	23–64	3	ТЦ CC	Триаж Triage
Словения** Slovenia**	Внедряется организованная (2003) Organized is being implemented (2003)	20–64	3	ТЦ CC	Триаж, контрольное тестирование Triage, follow-up testing
США* United States*	Опportunистическая Opportunistic	В зависимости от рекомендаций с 21 года или с 25 до 65 лет Depending on the recommendations: from the age of 21 years or between 25 and 65 years	В зависимости от рекомендаций от 1 раз в 3 года или 1 раз в 5 лет Depending on the recommendations: once every 3 or 5 years	ВПЧ, когест с 30 лет HPV; co-testing from the age of 30 years	Рекомендуется для женщин от 30 лет Recommended for women aged 30 years and older
Турция*** Turkey***	Организованная (2004) Organized (2004)	30–65	5	ВПЧ HPV	Триаж – ВПЧ16/18 и цитология Triage – HPV16/18 and cytology
Финляндия** Finland**	Организованная (1963) Organized (1963)	25/30–60/65	5	ТЦ/ВПЧ CC/HPV	Триаж Triage
Франция* France*	Организованная (2018) Organized (2018)	25–64	Пап-тест в 25, 26, 29 лет, далее с 30 лет когест (Пап + ВПЧ) каждые 5 лет Pap test at the age of 25, 26, 29 years; from the age of 30 years, co-testing (Pap + HPV) every 5 years	Используется с 30 лет Used from the age of 30 years	
Хорватия** Croatia**	Организованная (2012) Organized (2012)	25–64	3	ТЦ CC	Триаж, контрольное тестирование Triage, follow-up testing
Чехия** Czech Republic**	Организованная (2008) Organized (2008)	15+	1	ТЦ CC	Триаж Triage
Швейцария** Switzerland**	Опportunистическая Opportunistic	Начало половой жизни/21–70 Sexual debut/21–70	2 (возраст: начало половой жизни/21–29); 3 (возраст: 30–70) 2 (age: sexual debut/21–29); 3 (age: 30–70 years)	ТЦ/ЖЦ CC/LBC	Триаж Triage

Окончание табл. 5
End of table 5

Страна Country	Наличие скрининговой программы (год начала) Presence of a screening program (year of initiation)	Возраст популяции скрининга, лет Age of population screened, years	Интервал скрининга, лет Screening interval, years	Первичный тест Primary test	Использование ВПЧ-тестирования Use of HPV testing
Швеция* Sweden*	Организованная (1973) Organized (1973)	23–64	3 (возраст: 23–29); 3 (30–49); 7 (возраст: 50–64) 3 (age: 23–29 years); 3 (age: 30–49 years); 7 (age: 50–64 years)	23–29 лет – ЖЦ; 30–40 лет – ВПЧ; 41–49 лет – котест; 50–64 лет – ВПЧ Age 23–29 years – LBC; age 30–40 years – HPV; age 41–49 years – co-testing; age 50–64 years – HPV	Используется у женщин от 30 до 64 лет Used in women aged between 30 and 64 years
Эстония** Estonia**	Организованная (2006) Organized (2006)	30–59	5	ТЦ CC	Не используется Not used
Япония* Japan*	Опportunистическая Opportunistic	20+	–	ТЦ/ЖЦ CC/LBC	Не используется Not used

* По данным публикации W. Wang et al., 2022 [23]. ** По данным публикации A.C. Chrysostomou et al., 2018 [24]. *** По данным публикации P.J. Mayer et al., 2020 [25].

Примечание. ТЦ – традиционная цитология; ЖЦ – жидкостная цитология; ВПЧ – вирус папилломы человека.

* According to W. Wang et al., 2022 [23]. ** According to A.C. Chrysostomou et al., 2018 [24]. *** According to P.J. Mayer et al., 2020 [25].

Note. CC – conventional cytology; LBC – liquid-based cytology; HPV – human papillomavirus.

- 3) стратегия скрининга «котестирование» является наиболее эффективной с точки зрения снижения числа случаев РШМ и смерти от РШМ. Применение данной стратегии приведет к сохранению дополнительных 11,5 тыс. лет жизни и 27,7 тыс. лет качественной жизни в расчете на популяцию женщин г. Москвы в возрасте от 30 до 64 лет включительно за временной период 40 лет;
- 4) стратегия скрининга «цитология с последующим триажем CINtec®» является наименее затратной и второй в ранговой позиции по эффективности; стратегия «ВПЧ-тестирование (Cobas HPV®) с последующим триажем CINtec® и цитологией» также обладает приемлемым показателем ICER, однако данная стратегия является менее эффективной и более затратной по сравнению со стратегией «цитология с последующим триажем CINtec®».

Выводы

В мире не существует единой модели для скрининга РШМ, которая подошла бы для каждой страны. Существуют различные факторы, влияющие на реализацию программы скрининга: финансовые ресурсы системы здравоохранения, существующая медицинская и экономическая инфраструктура, а также отношение общества к онкологическим проблемам и их профилактике. В большинстве стран прослеживается отчетливый тренд к переходу от цитологического тестирования к тестированию на основе выявления ДНК ВПЧ в определенных возрастных когортах женщин. Также стоит отметить, что не все развитые страны перешли от оппортунистической к организованной форме скрининга РШМ.

На основании результатов клинко-экономического исследования определено, что все 3 стратегии скрининга с применением технологий CINtec® и Cobas HPV® являются экономически эффективными, а следовательно, могут быть рекомендованы в качестве возможной модели организованного скрининга РШМ и предраковых состояний в г. Москве. Стратегия скрининга «котестирование» является наиболее эффективной с точки зрения снижения числа случаев РШМ и смерти от РШМ, следовательно, данную стратегию следует рассматривать в качестве основной для программ скрининга и ранней диагностики РШМ в РФ. Стратегия скрининга «цитология с последующим триажем CINtec®» является наименее затратной и второй в ранговой позиции по эффективности, а следовательно, может рассматриваться в качестве второй по приоритету стратегией скрининга и ранней диагностики РШМ в РФ. При наличии соответствующих нормативных правовых актов стратегия проведения цитологического исследования с последующим триажем CINtec® может рассматриваться в качестве альтернативы стратегии котестирования в субъектах РФ, имеющих существенные бюджетные ограничения, не позволяющие им в полной мере реализовывать скрининг с использованием котестирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения 2022. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. World Health Organization Newsletter 2022. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 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, 2024. 267 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 267 p. (In Russ.).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. Situation with cancer care in Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
4. Прялухин И.А., Шешко Е.Л., Серяпина Ю.В. и др. Предложения по созданию клинических рекомендаций с учетом цифровой трансформации здравоохранения Российской Федерации. Национальное здравоохранение 2024;5(2):36–47. DOI: 10.47093/2713-069X.2024.5.2.36-47 Pryalukhin I.A., Sheshko E.L., Seryapina Yu.V. et al. Development of clinical guidelines with the consideration of digital healthcare transformation in the Russian Federation: a proposal. Natsionalnoe zdoravookhraneniye = National Healthcare 2024;5(2):36–47. (In Russ.). DOI: 10.47093/2713-069X.2024.5.2.36-47
5. Arbyn M., Buntinx F., Van Ranst M. et al. Virologic *versus* cytologic triage of women with equivocal Pap smears: A meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 2004;96(4):280–93. DOI: 10.1093/jnci/djh037.
6. Arbyn M., Sankaranarayanan R., Muwonge R. et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. Int J Cancer 2008;123(1):153–60. DOI: 10.1002/ijc.23489.
7. Chen C., Yang Z., Li Z., Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: A meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2012;22(6):908–21. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318256e5e4.
8. Koliopoulos G., Arbyn M., Martin-Hirsch P. et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. Gynecol Oncol 2007;104(1):232–46. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.08.053
9. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N. et al. Cytology *versus* HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev 2017;8(8):CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2
10. Mustafa R.A., Santesso N., Khatib R. et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. Int J Gynaecol Obstet 2016;132(3):259–65. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.07.024
11. Cong X., Cox D.D., Cantor S.B. Bayesian meta-analysis of Papanicolaou smear accuracy. Gynecol Oncol 2007;107(1 Suppl 1):S133–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.08.080
12. Pyo J.S., Kang G., Yoon H.K., Kim H.J. Diagnostic test accuracy review of cytology for squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma of uterine cervix. J Korean Med Sci 2019;34(2):e16. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e16
13. Fokom-Domgue J., Combescure C., Fokom-Defo V. et al. Performance of alternative strategies for primary cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. BMJ 2015;3(351):h3084. DOI: 10.1136/bmj.h3084
14. Peeters E., Wentzensen N., Bergeron C., Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry *versus* HPV testing for the detection of CIN 2+/CIN 3+ in triage of women with minor abnormal cytology. Cancer Cytopathol 2019;127(3):169–80. DOI: 10.1002/cncy.22103
15. Roelens J., Reuschenbach M., von Knebel Doeberitz M. et al. p16INK4a immunocytochemistry *versus* human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: A systematic review and meta-analysis. Cancer Cytopathol 2012;25;120(5):294–307. DOI: 10.1002/cncy.21205
16. Li T., Li Y., Yang G.X. et al. Diagnostic value of combination of HPV testing and cytology as compared to isolated cytology in screening cervical cancer: A meta-analysis. J Cancer Res Ther 2016;12(1):283–9. DOI: 10.4103/0973-1482.154032
17. Pan Q.J., Hu S.Y., Guo H.Q. et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing: A pooled analysis using the data from 13 population-based cervical cancer screening studies from China. Gynecol Oncol 2014;133(2):172–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.03.008
18. Bouchard-Fortier G., Hajifathalian K., McKnight M.D. et al. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Public Health (Oxf) 2014;36(1):46–55. DOI: 10.1093/pubmed/fdt057
19. Onyango C.G., Ogonda L., Guyah B. et al. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: A systematic review. Infect Agent Cancer 2020;16;15(1):68. DOI: 10.1186/s13027-020-00335-2
20. Elfström K.M., Arnheim-Dahlström L., von Karsa L., Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. Eur J Cancer 2015;51(8):950–68. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.008
21. Jansen E.E.L., Zielonke N., Gini A. et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: A systematic review. Eur J Cancer 2020;127:207–23. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.12.013
22. Wentzensen N., Arbyn M. HPV-based cervical cancer screening – facts, fiction, and misperceptions. Prev Med 2017;98:33–5. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.12.040
23. Wang W., Arcà E., Sinha A. et al. Cervical cancer screening guidelines and screening practices in 11 countries: A systematic literature review. Prev Med Rep 2022;8(28):101813. DOI: 10.1016/j.pmedr.2022.101813
24. Chrysostomou A.C., Stylianou D.C., Constantinidou A., Kostrikis L.G. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. Viruses 2018;10(12):E729. DOI: 10.3390/v10120729
25. Mavr P.J., Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: Implementation status, challenges, and future plans. Clin Microbiol Infect 2020;26(5):579–83. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.09.006
26. Peirson L., Fitzpatrick-Lewis D., Ciliska D., Warren R. Screening for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2013;24:35. DOI: 10.1186/2046-4053-2-35
27. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты–эффективность» для российской системы здравоохранения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэконо-

мика и фармакоэпидемиология 2020;13(4):367–76.
DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071
Teptsova T.S., Musina N.Z., Omelyanovskiy V.V.
Assessment of the reference values of incremental
cost-effectiveness ratio for the Russian healthcare system.

Pharmacoeconomics. Sovremennaya farmakoeconomika
i farmakoepidemiologiya = Current Pharmacoeconomics
and Pharmacoeconomics 2020;13(4):367–76.
(In Russ.).
DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071

Вклад авторов

Ж.В. Хайлова, Р.А. Терян, Д.Г. Щуров: вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор материала для исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи;
В.В. Омеляновский, И.А. Михайлов: вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи;
Ю.И. Комаров, А.Д. Каприн: вклад в концепцию и дизайн исследования.

Authors' contributions

Zh.V. Khaylova, R.A. Teryan, D.G. Shchurov: contribution to the concept and design of the study, collection of material for the study, obtaining, analyzing and interpreting the study data, writing the article;
V.V. Omelyanovskiy, I.A. Mikhailov: contribution to the concept and design of the study, editing the article;
Yu.I. Komarov, A.D. Kaprin: contribution to the concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ж.В. Хайлова / Zh.V. Khaylova: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>
В.В. Омеляновский / V.V. Omelyanovskiy: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>
Р.А. Терян / R.A. Teryan: <https://orcid.org/0000-0002-2411-9378>
Д.Г. Щуров / D.G. Shchurov: <https://orcid.org/0000-0002-6703-4788>
И.А. Михайлов / I.A. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>
Ю.И. Комаров / Yu.I. Komarov: <https://orcid.org/0000-0003-3256-0451>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-106-115>

Рецидивы высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения и начальных стадий рака шейки матки (рак *in situ*): предикторы, отдаленные результаты, возможности лечения и профилактики

А.О. Шумейкина¹⁻³, А.Г. Кедрова⁴, Е.А. Жданова¹, А.В. Тархов⁵, С.Э. Красильников^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

²Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

³Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁵ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1»; Россия, 630075 Новосибирск, ул. Залесского, 6

Контакты: Анастасия Олеговна Шумейкина nashum99@mail.ru

Введение. Частота рецидивов дисплазии шейки матки и ранних стадий рака шейки матки составляет от 2 до 34 % после лечения в зависимости от наличия факторов риска, тактика лечения и профилактики определяется индивидуально. Стабильно высокая заболеваемость раком шейки матки, а также частота рецидивирующих процессов делает тему улучшения путей профилактики актуальной.

Цель исследования – на основании многофакторного анализа выявить предикторы возникновения интрацервикальных рецидивов высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) и начальных стадий рака шейки матки с целью оптимизации тактики лечения первичных пациенток с HSIL и с рецидивами HSIL.

Материалы и методы. Был проведен анализ лечения 322 первичных пациенток с диагнозом HSIL ($n = 300$) и начального рака шейки матки ($n = 22$), а также пациенток, у которых в дальнейшем возник рецидив HSIL. Дизайн исследования – ретроспективное многоцентровое исследование на базах Национального медицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирского областного клинического онкологического диспансера, Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Сибирского центра онкологии и гинекологии ООО «АвисМед», ООО «Здоровье» за период 2011–2024 гг.

Всем первичным пациенткам с диагнозом HSIL и рака *in situ* шейки матки была выполнена петлевая радиоволновая эксцизия (конизация) шейки матки в сочетании с кюретажем цервикального канала. В дальнейшем пациентки находились под диспансерным наблюдением.

После получения результатов гистологического исследования и при выявлении вируса папилломы человека пациенткам с высоким риском рецидивирования была рекомендована противовирусная терапия, в зависимости от метода противовирусной терапии пациентки были разделены на 4 группы: 1) радиоволновая конизация шейки матки в самостоятельном плане (контрольная группа); 2) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с лазерной фотодинамической терапией шейки матки; 3) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с вакцинацией квад্রивалентной вакциной против вируса папилломы человека; 4) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с местной противовирусной терапией препаратом Цервикон-ДИМ.

Пациенткам с рецидивами HSIL было выполнено иммуногистохимическое или иммуноцитохимическое исследование коэкспрессии p16, Ki-67.

Выводы. Проведенный анализ показал важность выявления факторов высокого риска рецидивирования и определения p16, Ki-67; наиболее значимыми факторами оказались возраст старше 36 лет, положительный край резекции, вовлечение эндоцервикальных крипт. Наибольшую эффективность показала комбинированная терапия

(конизация шейки матки + местная противовирусная терапия препаратом Цервикон-ДИМ). С целью раннего выявления рецидивов HSIL и начальных стадий рака шейки матки возможно выполнение эндоцервикального кюретажа с помощью эндоцервикального резектора.

Ключевые слова: рецидив высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения, рак шейки матки *in situ*

Для цитирования: Шумейкина А.О., Кедрова А.Г., Жданова Е.А. и др. Рецидивы высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения и начальных стадий рака шейки матки (рак *in situ*): предикторы, отдаленные результаты, возможности лечения и профилактики. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):106–15.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-106-115>

Recurrent high-grade squamous intraepithelial lesion and early-stage cervical cancer (*in situ*): predictors, long-term treatment outcomes, and opportunities for treatment and prevention

A.O. Shumeykina^{1–3}, A.G. Kedrova⁴, E.A. Zhdanova¹, A.V. Tarkhov⁵, S.E. Krasilnikov^{1, 2}

¹Novosibirsk National Research State University; 2 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russia;

³Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

⁴Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁵City Clinical Hospital No. 1 of Novosibirsk Region; 6 Zaleskogo St., Novosibirsk 630075, Russia

Contacts: Anastasiya Olegovna Shumeykina nashum99@mail.ru

Background. The incidence of recurrent cervical dysplasia and early-stage cervical cancer varies between 2 % and 34 % depending on risk factors; thus, treatment and prevention strategies should be chosen individually. Constantly high incidence of cervical cancer and its recurrence necessitates improved preventive measures.

Aim. To identify predictors of intracervical recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and early-stage cervical cancer using multivariate analysis in order to improve treatment strategies for newly diagnosed HSIL patients and patients with recurrent HSIL.

Materials and methods. This retrospective multicenter study included 322 patients newly diagnosed with HSIL ($n = 300$) and early-stage cervical cancer ($n = 22$), as well as patients with recurrent HSIL. The study was conducted at E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, Siberian Center of Oncology and Gynecology “AvisMed” LLC, and “Zdorovye” LLC between 2011 and 2024.

All new patients with HSIL or cervical cancer *in situ* underwent loop radio-wave excision (conization) of the cervix and endocervical curettage. All patients were followed up after this procedure.

After histological examination patients tested positive for human papillomavirus (HPV) with a high recurrence risk were recommended antiviral therapy. Patients were divided into four groups according to the type of their treatment: 1) radio-wave conization of the cervix alone (control group); 2) radio-wave conization of the cervix in combination with laser photodynamic therapy of the cervix; 3) radio-wave conization of the cervix in combination with HPV quadrivalent vaccine; 4) radio-wave conization of the cervix in combination with Cervicon-DIM therapy.

Patients with recurrent HSIL also had immunohistochemical or immunocytochemical assessment of p16 and Ki-67 coexpression.

Conclusion. Our study demonstrated the importance of identifying risk factors for recurrence and assessment of p16 and Ki-67 expression. The most significant risk factors included age over 36 years, positive resection margin, and involvement of endocervical crypts. Combination therapy with cervical conization plus local antiviral therapy with Cervicon-DIM was found to be most effective. Endocervical curettage using an endocervical resector can be used for the early diagnosis of HSIL and early-stage cervical cancer.

Keywords: recurrent high-grade squamous intraepithelial lesion, cervical cancer *in situ*

For citation: Shumeykina A.O., Kedrova A.G., Zhdanova E.A. et al. Recurrent high-grade squamous intraepithelial lesion and early-stage cervical cancer (*in situ*): predictors, long-term treatment outcomes, and opportunities for treatment and prevention. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):106–15. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-106-115>

Введение

В настоящее время инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), имеет высокую частоту распространения среди населения, играя важную роль в развитии предрака и рака гениталий. Предраковым процессом шейки матки является дисплазия шейки матки, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). В 70 % случаев тяжелая CIN переходит в рак шейки матки (РШМ). Основным методом лечения тяжелой дисплазии, рака *in situ* и РШМ IA1-стадии является конизация шейки матки, однако частота рецидивов CIN и ранних стадий РШМ может достигать 17,7 % после лечения [1].

Статус ВПЧ, статус края резекции и последующий результат цитологического исследования являются главными предикторами рецидивирования высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL). Так, в одном из исследований при пораженном эндоцервикальном крае частота рецидива дисплазии составила 34,6 % [2].

Факторами, повышающими риск рецидивирования, являются возраст женщин, статус ВПЧ и его вирусная нагрузка, положительный край резекции после эксцизионного лечения CIN, а также сопутствующие заболевания.

Большинство авторов говорят о том, что у женщин в возрасте старше 50 лет наиболее высок риск персистенции/рецидивирования. Это связано с тем, что в период менопаузы переходная зона часто смещается глубже в цервикальный канал, что препятствует полной эрадикации ВПЧ или удалению CIN из-за ограниченной глубины резекции. Феномен иммуностарения также может объяснить, почему старение может быть фактором риска рецидива. С возрастом в иммунной системе организма изменяются субпопуляции лимфоцитов, уровни цитокинов и иммунологическая толерантность [3]. Старение и/или менопауза приводят к повышению уровня провоспалительных цитокинов, снижению уровня CD4⁺ Т- и В-лимфоцитов и снижению цитотоксической активности естественных клеток-киллеров [4]. Уровни интерлейкина 2 и интерферона-гамма, связанных с активацией и пролиферацией Т-лимфоцитов, также снижаются, что способствует более высокой частоте неопластических заболеваний [5].

Персистенция ВПЧ является важным фактором, связанным с повышенным риском рецидива после лазерной конизации или петлевой электрохирургической эксцизии (loop electrosurgical excision procedure, LEEP). Так, в 5-летнем ретроспективном многоцентровом исследовании было замечено, что женщины, перенесшие лазерную конизацию, имеют более низкий риск развития рецидива HSIL/CIN 2+ по сравнению с женщина-

ми, перенесшими LEEP; распространенность положительных краев (в частности, эндоцервикальных) ниже у пациенток, перенесших лазерную конизацию, чем у пациенток, подвергшихся LEEP, в то время как частота персистенции ВПЧ не зависит от типа хирургического подхода; наличие положительных краев является значимым фактором риска рецидива только у пациенток, перенесших LEEP, а в группе лазерной конизации не наблюдалось никакой связи между положительными краями и частотой рецидивов [6].

Для профилактики рецидива необходимо обращать внимание на положительный край резекции, полученный в результате эксцизионного лечения, на состояние верхней трети цервикального канала, инвазию в лимфоваскулярное пространство, гистологический тип опухоли. По результатам ретроспективного исследования А. Giannini и соавт., у пациенток с диагнозом HSIL с положительным краем резекции и персистенцией ВПЧ рецидив CIN 2+ возник в 10,4 % случаев [7].

В нескольких исследованиях проанализирован риск развития рецидива у пациенток, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Выяснилось, что положительные по вирусу иммунодефицита человека пациентки с CIN 2+ имеют повышенный риск возникновения рецидива, равный 7,1 %. Женщины с ослабленной иммунной системой наиболее восприимчивы к ВПЧ-инфекции и имеют трудности с ее лечением, поэтому у них выше риск перехода неоплазии в CIN высокой степени или инвазивный рак [8].

При планировании тактики ведения пациенток с диагнозом HSIL отдается предпочтение комбинированному лечению, включающему хирургические методы с противовирусной терапией, что повышает эффективность лечения.

В последние годы активно обсуждается вопрос вторичной профилактики CIN после лечения. Вакцинация против ВПЧ активно рассматривается в качестве метода профилактики рецидивирования тяжелой дисплазии. Недавно проведенное испанское исследование показало, что вакцинация би-, квадριвалентной вакциной приводит к снижению на 57 % частоты персистенции/рецидива HSIL/CIN 2–3 после проведенного лечения, однако вакцинация в качестве адъювантной терапии требует дальнейших исследований [9].

Цель исследования — на основании многофакторного анализа выявить предикторы возникновения интрацервикальных рецидивов HSIL и начальных стадий РШМ с целью оптимизации тактики лечения первичных пациенток с HSIL и с рецидивами HSIL. Были поставлены следующие задачи: оценить частоту возникновения рецидивов HSIL и начальных стадий РШМ, выявить предикторы для группы высокого риска рецидивирования, провести иммуногистохимический анализ рецидивных опухолей.

Материалы и методы

Был проведен анализ лечения 322 первичных пациенток с диагнозом HSIL ($n = 300$) и начального РШМ ($n = 22$), а также пациенток, у которых в дальнейшем возник рецидив HSIL. Дизайн исследования — ретроспективное многоцентровое исследование на базах Национального медицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирского областного клинического онкологического диспансера, Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Сибирского центра онкологии и гинекологии ООО «АвисМед», ООО «Здоровье» за период 2011–2024 гг.

Критериями включения были диагноз HSIL или рака *in situ* (рак 0 стадии), возраст от 19 до 67 лет, конизация шейки матки в качестве первичного метода лечения, морфологически подтвержденный биопсией рецидив HSIL. Критерии исключения: отказ от лечения, беременность, инвазивный РШМ.

Всем первичным пациенткам с диагнозом HSIL была выполнена петлевая радиоволновая эксцизия (конизация) шейки матки в сочетании с кюретажем цервикального канала. В 100 % случаев операции выполнялись опытными хирургами, имеющими многолетний опыт.

В дальнейшем пациентки находились под диспансерным наблюдением и проходили контрольные исследования с периодичностью 1 раз в 3 мес первые 2 года, в 3–4-й годы наблюдения — 1 раз в 6 мес, далее 1 раз в год. В необходимый алгоритм входили осмотр онкогинекологом, мазок на онкоцитологическое исследование с поверхности шейки матки и из цервикального канала или жидкостное онкоцитологическое исследование, качественный или количественный анализ методом полимеразной цепной реакции ДНК на ВПЧ 14 высокоонкогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), кольпоскопия.

После получения результатов гистологического исследования и при выявлении ВПЧ пациенткам с высоким риском рецидивирования была рекомендована противовирусная терапия, в зависимости от метода противовирусной терапии пациентки были разделены на 4 группы: 1) радиоволновая конизация шейки матки в самостоятельном плане (контрольная группа); 2) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с лазерной фотодинамической терапией шейки матки; 3) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с вакцинацией квадριвалентной вакциной против ВПЧ; 4) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с местной противовирусной терапией препаратом Цервикон-ДИМ.

Всего в ходе диспансерного наблюдения рецидив был выявлен у 52 (16 %) пациенток. Рецидивы были

локализованы в 82 % случаев на поверхности шейки матки (эктоцервикс) и в 18 % случаев в цервикальном канале (эндоцервикс). Для эктоцервикальных поражений в 100 % случаев была выполнена реконизация шейки матки, для эндоцервикальных поражений в 66 % случаев проведена реконизация шейки матки, в 33 % — тотальная гистерэктомия без придатков (радикальная гистерэктомия применялась у пациенток старше 40 лет, которые реализовали репродуктивную функцию). Пациенткам с рецидивами HSIL было выполнено иммуногистохимическое или иммуноцитохимическое исследование коэкспрессии p16, Ki-67.

Данные об анализируемых факторах риска представлены в табл. 1.

Статистическая обработка данных. Данные для исследования собирали в электронную таблицу со структурой длинного формата (long format table), после чего исследовали на полноту и наличие ошибок ввода. Далее проводили разведочный анализ данных для выявления методом Тьюки аномальных значений («выбросов»), проверки эмпирических распределений у непрерывных показателей в группах на соответствие закону нормального распределения критерием Шапиро–Уилка, изучения сопоставимости дисперсий (квадратов стандартных отклонений) от среднего у непрерывных показателей в сравниваемых группах F-критерием Фишера. Результаты проверки приведены в таблицах. Примеры графического анализа распределений представлены на рисунках. Ввиду малого количества показателей, удовлетворяющих условиям применимости параметрических критериев (*t*-критерия Стьюдента), для сравнения между группами в одной временной точке непрерывных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для оценки различий (величины эффекта) рассчитывали псевдомедианы попарных разностей между группами и стандартизированные разницы средних с оценками 95 % доверительных интервалов. Основные дескриптивные характеристики непрерывных показателей представлены в виде медианы [1-й квартиль (Q1); 3-й квартиль (Q3)], вспомогательные — в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение и минимального — максимального значений. Категориальные показатели представлены как число пациенток и доля (%) в каждой категории. Сравнение категориальных показателей между группами проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Коррекцию ошибок множественного тестирования при сравнении отдельных категорий выполняли методом Бенджамини–Хохберга. Бинарные показатели представлены в виде количества событий, доли (%) [нижняя–верхняя границы, 95 % доверительный интервал] с вычислением границ доверительных интервалов по формуле Вильсона. Сравнение бинарных показателей между группами проводили с применением точного

Таблица 1. Факторы риска пациенток с HSIL и с рецидивами HSIL
Table 1. Risk factors for patients with HSIL and patients with recurrent HSIL

Показатель Parameter	Все пациентки с HSIL или раком <i>in situ</i> (n = 322) All patients with HSIL or carcinoma <i>in situ</i> (n = 322)	Пациентки, у которых воз- ник рецидив HSIL (n = 52) Patients who experienced recurrence of HSIL (n = 52)
Возраст (медиана [Q1; Q3], среднее $\pm$ стандартное отклоне- ние, мин.—макс.), лет Age, (median [Q1; Q3], average $\pm$ standard deviation, min—max), years	37,0 [30,2; 43,0] 37,7 $\pm$ 10,9 19,0—82,0	39,0 [32,0; 46,2] 40,2 $\pm$ 12,1 22,0—82,0
Поражение цервикального канала (вовлечение эндоцерви- кальных крипт), n (%) Cervical canal lesions (involvement of endocervical crypts), n (%)	18 (6,0)	9 (18,0)
Положительный эктоцервикальный край резекции, n (%) Positive ectocervical resection margin, n (%)	4 (1,0)	3 (6,0)
Наличие вируса папилломы человека, n (%) Presence of HPV, n (%)	172 (53,0)	25 (48,0)
Наличие высокоонкогенных типов вируса папилломы человека, n (%) Presence of highly oncogenic types of human papillomavirus, n (%)	155 (48,0)	22 (42,0)
Множественный характер поражения вирусом папилломы человека, n (%) Multiple human papillomavirus lesions, n (%)	28 (9,0)	5 (10,0)

Примечание. Здесь и в табл. 2, на рис. 1, 3, 4: HSIL — высокодифференцированное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение.

Note. Here and in table 2, fig. 1, 3, 4: HSIL — high grade squamous intraepithelial lesion.

двустороннего критерия Фишера. В качестве оценки различия (величины эффекта) рассчитывали отношение шансов с 95 % доверительным интервалом. Для выявления числовых связей между непрерывными показателями рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена с достигнутыми уровнями значимости, для бинарных показателей с остальными — коэффициенты бисериальной корреляции. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считали статистически значимым при $p < 0,05$. Для поиска предикторов рецидивов проводили расчет одно- и многофакторных моделей логистической регрессии, ROC-анализ для калибровки моделей, тест Хосмера—Лемешоу для оценки качества соответствия построенных многофакторных моделей (goodness of fit test). Статистические расчеты выполняли в программе RStudio v.2022.07.2+576 (США) на языке R (v. 4.1.3 (2022-03-10)) (Австрия).

Результаты

При оценке эффективности первичного лечения HSIL и начальных стадий РШМ через 3 мес у 9 пациенток было выявлено прогрессирование HSIL. При оценке отдаленных результатов через 24 мес 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 88 % для всей группы пациенток. Таким образом, у 12 %

пациенток рецидив возник в течение первых 2 лет наблюдения (рис. 1).

С помощью метода логистической регрессии были выявлены факторы, которые статистически значимо и достоверно увеличивают риск наступления рецидива: 1) поражение цервикального канала (вовлечение эндоцервикальных крипт) — в 6,21 [2,3; 16,81] раза ($p < 0,001$); 2) возраст старше 36 лет — в 2,81 [1,34; 6,1] раза ($p = 0,007$); 3) положительный эктоцервикальный край резекции — в 16,81 [2,1; 343,77] раза ($p = 0,015$).

С помощью ROC-анализа определены наилучшие показатели чувствительности и специфичности — 65 и 60,2 % соответственно — для порогового значения вероятности рецидива 25 % (рис. 2).

Кроме того, вовлечение цервикальных крипт и возраст старше 36 лет показали свое влияние на безрецидивную выживаемость. У 44 % пациенток с вовлечением эндоцервикальных крипт в течение 3 лет возникал рецидив, в то время как для пациенток без поражения цервикального канала частота возникновения рецидива составила 12 % ($p < 0,001$) (рис. 3). Что касается влияния возраста, была проведена оценка 5-летней безрецидивной выживаемости. У 41 % пациенток старше 36 лет рецидив возникал в течение 5 лет, в то время как в группе пациенток моложе 36 лет рецидив возник в 17 % случаев ($p = 0,003$) (рис. 4).

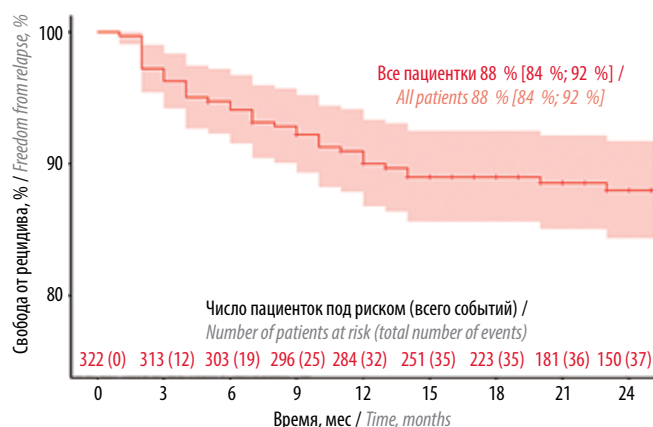


Рис. 1. Двухлетняя безрецидивная выживаемость пациенток с HSIL и начальными формами рака шейки матки, рассчитанная по методу Каплана–Мейера

Fig. 1. Two-year recurrence-free survival of patients with HSIL and early forms of cervical cancer according to the Kaplan–Meier method

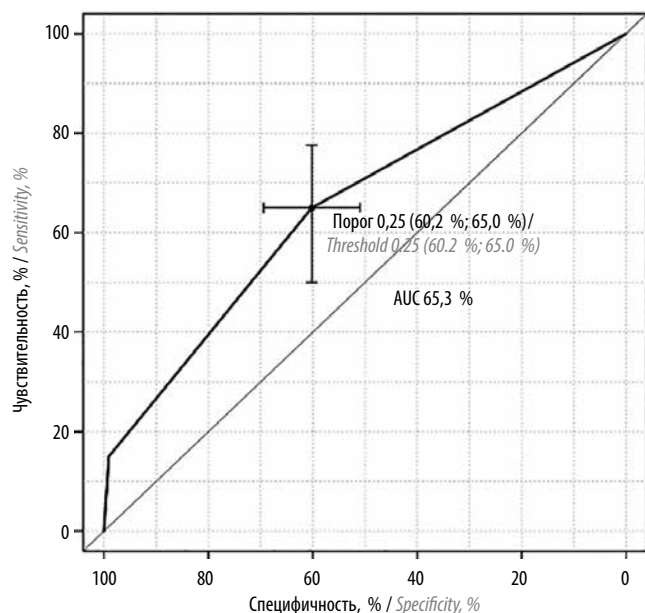


Рис. 2. ROC-кривая (пороговое значение – 25). Автоматическая многофакторная оптимальная модель рецидива у всех пациенток

Fig. 2. ROC curve (threshold value is 25). Automatic multivariate optimal backward model of relapse in all patients

При сравнении комбинированных методов лечения наибольшую однолетнюю безрецидивную выживаемость показала конизация шейки матки в сочетании с местной противовирусной терапией препаратом Цервикон-ДИМ – 90 %. Стоит обратить внимание на то, что однолетняя безрецидивная выживаемость после выполнения радикальной гистерэктомии составила 82 % (табл. 2).

При иммуногистохимическом исследовании рецидивов HSIL ($n = 52$) положительная коэкспрессия p16, Ki-67 была отмечена в 62 % случаев.

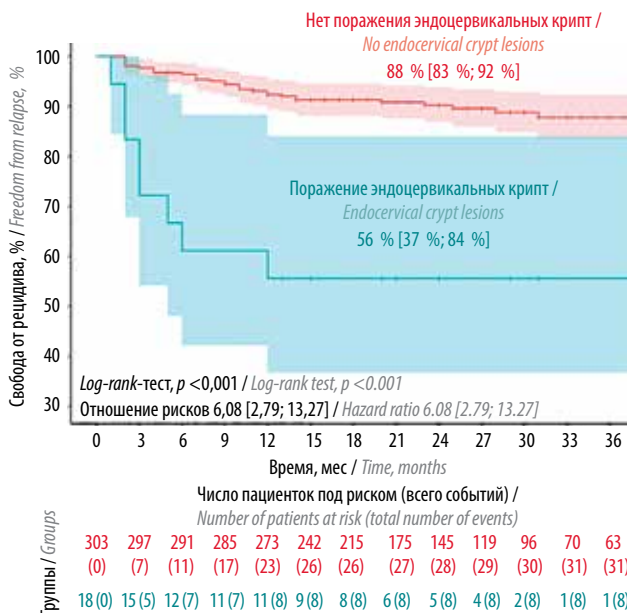


Рис. 3. Трехлетняя безрецидивная выживаемость пациенток с HSIL и начальными формами рака шейки матки в зависимости от вовлечения эндоцервикальных крипт, рассчитанная по методу Каплана–Мейера

Fig. 3. Three-year recurrence-free survival of patients with HSIL and early forms of cervical cancer depending on the involvement of endocervical crypts according to the Kaplan–Meier method

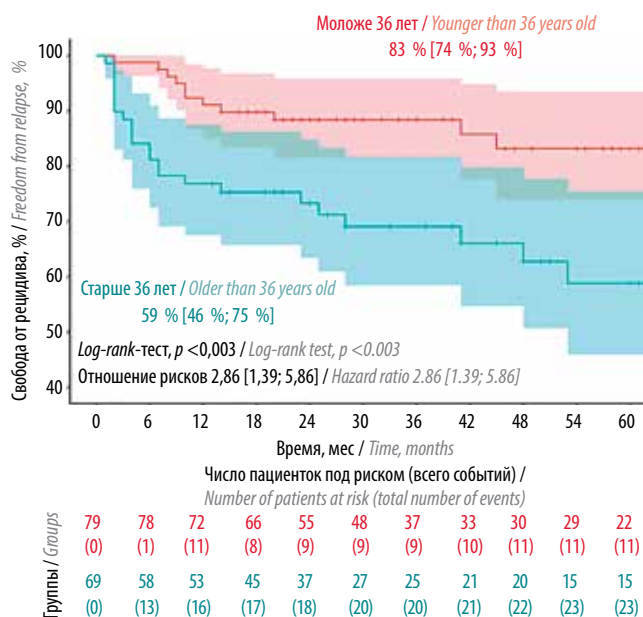


Рис. 4. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациенток с HSIL и начальными формами рака шейки матки в зависимости от возраста, рассчитанная по методу Каплана–Мейера

Fig. 4. Five-year recurrence-free survival of patients with HSIL and early forms of cervical cancer depending on age using the Kaplan–Meier method

Обсуждение

Накопленный мировой опыт подтверждает, что рецидивирование HSIL является актуальной проблемой,

Таблица 2. Эффективность комбинированных методов профилактики рецидивов HSIL и начальных форм рака шейки матки
Table 2. Efficiency of combined methods for preventing recurrence of HSIL and early forms of cervical cancer

Показатель Parameter	Радиоволновая конизация шейки матки в самосто- ятельном плане (контрольная группа) Radio wave conization of the cervix in an independent plan (control group)	Радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с лазерной фото- динамической тера- пией шейки матки Radio wave conization of the cervix in combination with laser photodynamic therapy of the cervix	Радиоволновая ко- низация шейки матки в сочетании с вакци- нацией квадριвалент- ной вакциной против вируса папилломы человека Radio wave conization of the cervix in combination with vaccination with a quadrivalent human papillomavirus vaccine	Радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с местной противо- вирусной терапией препаратом Церви- кон-ДИМ Radio wave conization of the cervix in combination with local antiviral therapy with the drug Cervicon-DIM
Однолетняя безрецидивная выживаемость, % One-year relapse-free survival, %	90	86	83	91
Среднее время до возникно- вения рецидива (медиана [Q1; Q3], среднее $\pm$ стандартное отклонение, мин.—макс.), мес Mean time to relapse (median [Q1; Q3], average $\pm$ standard deviation, min—max), months	6,0 [2,0; 14,0] 18,4 $\pm$ 30,0 0,0—101,0	1,5 [0,8; 2,2] 1,5 $\pm$ 2,1 0,0—3,0	22,0 [3,5; 45,5] 27,0 $\pm$ 29,1 2,0—62,0	34,5 [17,2; 51,8] 34,5 $\pm$ 48,8 0,0—69,0

частота возникновения рецидивов HSIL варьирует от 2 до 50 % (в среднем — 15–17 %) и сильно зависит от факторов риска, рассчитывается индивидуально [10]. В связи с этим большинство авторов разрабатывают шкалы оценки риска рецидивирования [11]. Кроме того, риск развития РШМ в течение 15 и более лет после операции повышен по сравнению с популяцией без вмешательств на шейке матки. По этой причине такие пациентки нуждаются в долгосрочной стратегии наблюдения и профилактики возникновения рецидива HSIL. Среди факторов высокого риска рецидивирования наиболее изученными являются возраст старше 45–50 лет, вовлечение экто- и эндоцервикального краев резекции, ВПЧ-статус, наличие высокоонкогенных подтипов ВПЧ, а также наличие нескольких подтипов ВПЧ у одной пациентки (множественный характер поражения ВПЧ) [12, 13]. По данным нашего исследования, наиболее статистически высокозначимыми оказались возраст старше 36 лет, поражение эндоцервикальных крипт, положительный экзоцервикальный край резекции. ВПЧ-статус, по нашим данным, не являлся негативным фактором прогноза, что согласуется с данными Л.С. Мкртчян и соавт. [14]; это объясняется более глубокой интеграцией ВПЧ в геном клетки — высокоинтегрированными формами вируса, которые не распознаются тест-системами и дают ложноотрицательный результат. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 88 %, при этом у 12 % пациенток рецидив возник в течение первых 2 лет, что согласуется с рекомендациями по диспансерному наблюдению (более частое динамическое наблюдение (каждые 3 мес) в течение первых 2 лет после

лечения). У 5 пациенток рецидив возник через 8–10 лет после первичной эксцизии шейки матки, это указывает на необходимость пожизненного диспансерного наблюдения. Из существующих методов профилактики возникновения рецидивов местная противовирусная терапия препаратом Цервикон-ДИМ показала наибольшую безрецидивную выживаемость — 91 %. Парадоксально, что такой радикальный метод, как тотальная гистерэктомия, показал 82 % безрецидивную выживаемость ввиду дальнейших диспластических изменений влагалища, что говорит о необходимости проведения противовирусной терапии. Современные мировые данные также это подтверждают. В японском исследовании М. Такака и соавт. задают вопрос, является ли гистерэктомия радикальным методом лечения по сравнению с конизацией, и приводят следующие данные: рецидив вагинальной интраэпителиальной неоплазии категории 3 был обнаружен в 4 (2,6 %) случаях в группе гистерэктомии, что было аналогично частоте рецидива CIN 2/3 в группе конизации — 2,4 % случаев (12 из 491 пациентки) [15].

Клинический случай

Пациентка А., 40 лет. Диагноз: РШМ pT1b3N0M0. Хирургическое лечение (02.11.2023): расширенная тотальная гистерэктомия с транспозицией яичников, тазово-подвздошная лимфаденэктомия. Адъювантная лучевая терапия (дистанционный этап + брахитерапия). 02.11.2023 проведены расширенная тотальная гистерэктомия с транспозицией яичников, тазово-подвздошная лимфаденэктомия. Адъювантная лучевая терапия (дистанционный этап + брахитерапия). В ноябре 2024 г.

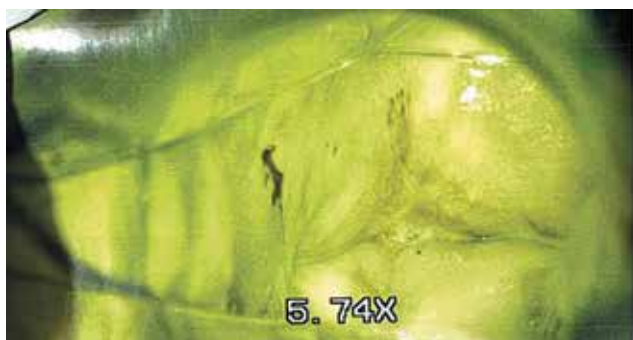


Рис. 5. Кольпоскопия. Рецидив HSIL в культе влагалища

Fig. 5. Colposcopy. Recurrence of HSIL in the vaginal stump

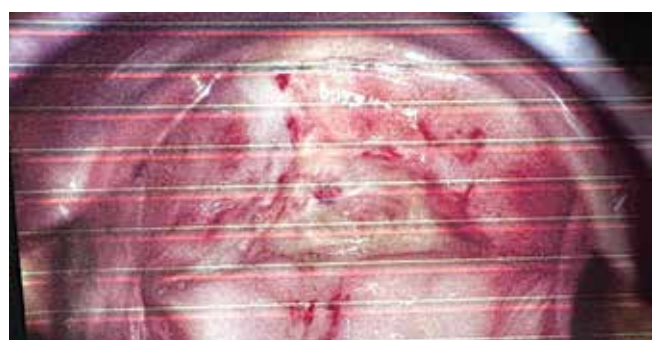
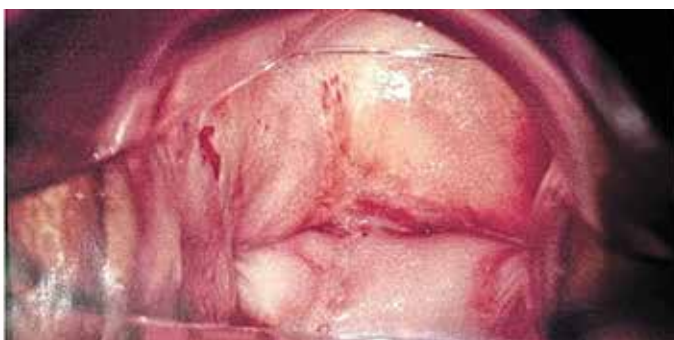


Рис. 6. Кольпоскопия. Состояние культи влагалища на 3-и сутки после фотодинамической терапии

Fig. 6. Colposcopy. Condition of the vaginal stump on the 3rd day after photodynamic therapy

по результатам кольпоскопии (рис. 5) и онкоцитологического исследования обнаружено низкодифференцированное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение. Биопсия и иммуногистохимическое исследование: HSIL. Анализ методом полимеразной цепной реакции ДНК ВПЧ: ВПЧ 45-го типа, в титре 7,1.

28.11.2024 выполнена фотодинамическая терапия верхней трети влагалища, назначен препарат Цервикон-ДИМ (рис. 6).

С учетом этих данных после хирургического лечения рецидива интраэпителиальных поражений шейки матки мы применили единственный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ (3,3'-дииндолилметан), зарегистрированный с прямым показанием «лечение дисплазии шейки матки». 3,3'-дииндолилметан — продукт физиологической конверсии индол-3-карбинола с широким спектром противоопухолевой активности, что подтверждено в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях [16]. В опухолевых клетках 3,3'-дииндолилметан блокирует синтез онкобелка E7, препятствует конверсии эстрадиола в 16α-OHE1, индуцирует

процессы избирательного апоптоза вирус-инфицированных клеток, а также препятствует миграционной, инвазивной и ангиогенной активности опухолевых стволовых клеток [17, 18], которые, согласно современным представлениям, выступают главной причиной развития рецидивов и метастазов. В клинических исследованиях при гистологической оценке тканей шейки матки после аппликации Цервикон-ДИМ выявлялась полная эпителизация поверхности эрозии на фоне отсутствия воспалительной инфильтрации в подслизистом слое [19, 20]. С учетом данных, указывающих на значимую роль в канцерогенезе и развитии рецидивов HSIL ряда эпигенетических изменений в эпителии шейки матки, таких как гиперметилирование ДНК, и данных о том, что вещества растительного происхождения, такие как 3,3'-дииндолилметан, способны предотвращать аномальные эпигенетические нарушения, мы добавили к хирургическому лечению 3-месячный курс Цервикон-ДИМ интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Мы отметили хорошую переносимость и эффективность препарата.

Выводы

Проведенный анализ показал важность выявления факторов высокого риска рецидивирования; наиболее значимыми оказались возраст старше 36 лет, положительный край резекции, вовлечение эндоцервикальных крипт. Для каждой пациентки необходимы персонализированный подход и индивидуальный подбор противовирусной терапии. Наибольшую эффективность показала комбинированная терапия (конизация шейки матки + местная противовирусная терапия препаратом Цервикон-ДИМ). Перспективным предиктором негативного прогноза является положительная коэкспрессия p16, Ki-67. С целью раннего выявления рецидивов HSIL и начальных стадий РШМ возможно выполнение эндоцервикального кюретажа с помощью эндоцервикального резектора [21].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kulkarni A., Covens A., Durand N. et al. Role of HPV in the prediction of persistence/recurrence after treatment for cervical precancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2023;45(10):102171. DOI: 10.1016/j.jogc.2023.06.006
- Bittencourt D.D., Zanine R.M., Martins Sebastião A.P. et al. Risk factors for persistence or recurrence of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions. *Rev Col Bras Cir* 2023;50:e20233537. DOI: 10.1590/0100-6991e-20233537-en
- Ikeda M., Mikami M., Yasaka M. et al. Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical conization for CIN 3: A retrospective study of 8,856 patients by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Gynecol Oncol* 2021;32(5):e68. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e68
- Andersson S., Megyesi D., Belkić K. et al. Age, margin status, high-risk human papillomavirus and cytology independently predict recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia up to 6 years after treatment. *Oncol Lett* 2021;22:684. DOI: 10.3892/ol.2021.12945
- Zhai F., Mu S., Song Yu. et al. Machine learning prediction of residual and recurrent high-grade CIN post-LEEP. *Cancer Manag Res* 2024;16:1175–87. DOI: 10.2147/CMAR.S484057
- Bogani G., DI Donato V., Sopracordevole F. et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* 2020;159(3):636–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.025
- Giannini A., Di Donato V., Sopracordevole F. et al. Outcomes of high-grade cervical dysplasia with positive margins and HPV persistence after cervical conization. *Vaccines (Basel)* 2023;11(3):698. DOI: 10.3390/vaccines11030698
- Ding T., Li L., Duan R. et al. Risk factors analysis of recurrent disease after treatment with a loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;160(2):538–47. DOI: 10.1002/ijgo.14340
- Casajuana-Pérez A., Ramírez-Mena M., Ruipérez-Pacheco E. et al. Effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccine in the prevention of recurrence in women conized for HSIL/CIN 2–3: The VENUS Study. *Vaccines* 2022;10:288. DOI: 10.3390/vaccines10020288
- Abdulaziz A.M.A., You X., Liu L. et al. Management of high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin after LEEP conization: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(20):e26030. DOI: 10.1097/MD.00000000000026030
- Wang X., Xu J., Gao Y., Qu P. Necessity for subsequent surgery in women of child-bearing age with positive margins after conization. *BMC Womens Health* 2021;21(1):191. DOI: 10.1186/s12905-021-01329-x. Erratum in: *BMC Womens Health* 2021;21(1):228. DOI: 10.1186/s12905-021-01367-5
- Chen J.Y., Wang Z.L., Wang Z.Y., Yang X.S. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(41):e12792. DOI: 10.1097/MD.00000000000012792
- Bogani G., Lalli L., Sopracordevole F. et al. Development of a nomogram predicting the risk of persistence/recurrence of cervical dysplasia. *Vaccines (Basel)* 2022;10(4):579. DOI: 10.3390/vaccines10040579
- Мкртчян Л.С., Киселева В.И., Крикунова Л.И. и др. Статус и молекулярно-генетические параметры папилломавирусной инфекции: индивидуальные особенности и ассоциативные связи с клинико-морфологическими факторами рака шейки матки. *Южно-Российский онкологический журнал* 2024;5(2):53–65. DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-2-6
- Mkrtychyan L.S., Kiseleva V.I., Krikunova L.I. et al. Status and molecular genetic parameters of papillomavirus infection: individual characteristics and associations with clinical and morphological factors of cervical cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2024;5(2):53–65. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-2-6
- Tanaka M., Yamanoi K., Taki M. et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: Is hysterectomy a “definitive” treatment compared to conization? *J Obstet Gynaecol Res* 2023;49(9):2361–9. DOI: 10.1111/jog.15723
- Banerjee S. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): From bench to clinic. *Mutat Res* 2011;728:47–66.
- Chang X., Tou J., Hong Ch. et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis* 2005;26(4):771–8.
- Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: A therapeutic marvel. *Adv Pharmacol Sci* 2014;2014:832161. DOI: 10.1155/2014/832161
- Круглова Д.Ю., Цхай В.Б., Савченко А.А. Оценка эффективности использования индол-3-карбинола в комплексной терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2011;11(5):63–6. Kruglova D.Yu., Tskhay V.B., Savchenko A.A. Efficacy of indole-3-carbinol in comprehensive therapy for HPV-associated cervical pathology in women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2011;11(5):63–6. (In Russ.).
- Киселев В.И. Суппозитории вагинальные на основе 3,3'-дииндолилметана (метиндола). Патент № RU2318510C1. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2318510C1/ru>. Kiselev V.I. Vaginal suppositories with 3,3'-diindolylmethane (methindole). Patent No. RU2318510C1. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2318510C1/ru>. (In Russ.).
- Адамян Л.В., Макиян З.Н., Шумейкина А.О., Красильников С.Э. Эндоцервикальный резектор — полезная модель. Заявка от 06.12.2024. Adamyan L.V., Makiyan Z.N., Shumeykina A.O., Krasilnikov S.E. Endocervical resector — utility model. Application from 06.12.2024.

Вклад авторов

А.О. Шумейкина: анализ полученных данных, написание статьи;

А.Г. Кедрова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

Е.А. Жданова, А.В. Тархов: обзор публикаций по теме статьи;

С.Э. Красильников: разработка концепции научной работы, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.O. Shumeykina: analysis of the obtained data, writing the article;

A.G. Kedrova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

E.A. Zhdanova, A.V. Tarkhov: review of publications on the topic of the article;

S.E. Krasilnikov: development of the concept of the scientific work, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Novosibirsk National Research State University. The study was retrospective.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-116-122>

Эффективность и безопасность лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба у пожилых пациенток с распространенным раком эндометрия

М.В. Волконский, А.А. Акопян, Т.А. Железкова, Р.С. Жихорев, Е.П. Красноруцкая, Н.Р. Абидова, Т.А. Макаркина, М.О. Скорина, В.М. Филиппова, И.А. Луев, Ю.В. Васильева, Г.Д. Малина, Л.П. Вешкина, Б.Л. Нерсисян

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

Контакты: Михаил Викторович Волконский mux19@yandex.ru

Введение. В настоящее время 1/4 больных раком эндометрия (РЭ) составляют женщины старше 65 лет, однако эта популяция остается недостаточно представленной в клинических исследованиях. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала значимое повышение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациенток с профицитом системы репарации (pMMR/MSS) после 1 предшествующего режима терапии. Однако данные об эффективности и безопасности этой схемы в реальной клинической практике, особенно у пожилых пациенток, ограничены.

Цель исследования – описать эффективность и безопасность терапии ленватинибом и пембролизумабом РЭ у пожилых пациенток.

Материалы и методы. В ретроспективном одноцентровом исследовании, проведенном на базе московской клиники (декабрь 2020 г. – март 2024 г.), собраны данные об эффективности и безопасности терапии РЭ ленватинибом и пембролизумабом 26 пациенток старше 65 лет. Включались пациентки с гистологически верифицированным РЭ без признаков микросателлитной нестабильности. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, дополнительно оценены клинические характеристики пациенток, проанализированы частота объективного ответа и частота нежелательных явлений.

Результаты. Медиана возраста пациенток составила 69 (65–81) лет, 23 % пациенток были старше 75 лет. Функциональный статус 92,3 % пациенток оценивался как 0–1 по шкале ECOG, чаще всего выявлялась эндометриальная аденокарцинома (61,5 % случаев), серозная карцинома была зарегистрирована у 10 (38,5 %) пациенток. Медиана числа предшествующих режимов терапии составила 3 (2–6), частота объективного ответа – 25 %, частота контроля заболевания – 75 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 5,67 (1,4–35,3) мес. Нежелательные явления любой степени были отмечены у 24 (92,3 %) пациенток. Редукция дозы ленватиниба выполнялась в 76,9 % случаев. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия (у 16 (61,5 %) пациенток), слабость (у 5 (19,2 %)) и диарея (у 3 (11,5 %) пациенток).

Выводы. В проведенном исследовании реальной клинической практики в России у больных рецидивирующим и метастатическим РЭ без дефицита системы репарации (pMMR/MSS) старше 65 лет, получивших терапию ленватинибом и пембролизумабом, эффективность и безопасность терапии оценивается как сопоставимая с отмеченными в существующих исследованиях, что позволяет проводить терапию комбинацией в этой популяции при внимании к функциональному статусу и управлении нежелательными явлениями.

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

Для цитирования: Волконский М.В., Акопян А.А., Железкова Т.А. и др. Эффективность и безопасность лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба у пожилых пациенток с распространенным раком эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):116–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-116-122>

Efficacy and safety of combination therapy with lenvatinib and pembrolizumab in elderly patients with advanced endometrial cancer

M.V. Volkonskiy, A.A. Akopyan, T.A. Zhelezkova, R.S. Zhikhorev, E.P. Krasnorutskaya, N.R. Abidova, T.A. Makarkina, M.O. Skorina, V.M. Filippova, I.A. Luev, Yu.V. Vasilyeva, G.D. Malina, L.P. Veshkina, B.L. Nersesyan

Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia

Contacts: Mikhail Viktorovich Volkonskiy mux19@yandex.ru

Background. Currently, women over 65 years of age comprise a quarter of endometrial cancer (EC) patients, but this population remains underrepresented in clinical trials. The combination therapy with lenvatinib plus pembrolizumab has demonstrated a significant improvement in progression-free survival and overall survival in patients with mismatch repair system proficiency (pMMR/MSS) after a single prior treatment line. However, data on the efficacy and safety of this regimen in real-world clinical practice, especially in elderly patients, are limited.

Aim. To describe the efficacy and safety of EC therapy with lenvatinib and pembrolizumab in elderly patients.

Materials and methods. In this retrospective single-center study conducted at a Moscow hospital (December 2020 – March 2024), we collected data on the efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab therapy in 26 patients over 65 years of age. Patients with pathologically confirmed EC without evidence of microsatellite instability were included. The primary endpoint of the study was progression-free survival; additionally, we evaluated the clinical characteristics of the patients, analyzed the objective response rate and the incidence of adverse events.

Results. The median age was 69 (65–81) years, 23 % of patients were older than 75 years. The performance status of 92.3 % of patients was classified as ECOG 0–1, endometrial adenocarcinoma was the most frequently detected type (61.5 % of cases), serous carcinoma was reported in 10 (38.5 %) patients. The median number of prior treatment lines was 3 (2–6). The objective response rate reached 25 %, and the disease control rate was 75 %. The median progression-free survival was 5.67 (1.4–35.3) months. Adverse events of any grade were noted in 24 (92.3 %) patients. Lenvatinib dose reduction was performed in 76.9 % of cases. The most frequent adverse events were arterial hypertension (in 16 (61.5 %) patients), fatigue (in 5 (19.2 %) patients), and diarrhea (in 3 (11.5 %) patients).

Conclusion. In this real-world clinical practice study in Russia involving patients with recurrent and metastatic EC without mismatch repair system deficiency (pMMR/MSS) over 65 years of age who received lenvatinib plus pembrolizumab, the efficacy and safety of the treatment were comparable to those reported in earlier studies, suggesting the feasibility of combination therapy in this population with appropriate attention to performance status and management of adverse events. Additional studies are required to evaluate the efficacy and safety of the combination therapy of lenvatinib and pembrolizumab in patients with a more severe functional status.

Keywords: targeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, endometrial cancer, routine clinical practice, elderly patients

For citation: Volkonskiy M.V., Akopyan A.A., Zhelezkova T.A. et al. Efficacy and safety of combination therapy with lenvatinib and pembrolizumab in elderly patients with advanced endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):116–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-116-122>

Введение

Темпы старения населения мира высоки в развитых странах, включая Россию [1]. Согласно оценке Росстата, в 2023 г. доля жителей старше 65 лет составляла почти 24 %, а к 2046 г. составит 27 %, при этом за последние 50 лет этот показатель вырос в 2 раза — с 8 до 16 % [2]. Доля пожилых среди пациенток, страдающих раком тела матки, непрерывно растет; так, в 2015 и 2023 г. она составила 21,7 и 26,9 % соответственно [3, 4].

Онкологи отмечают множество сложностей, связанных с хирургическим лечением и системной терапией [5], среди которых и рост частоты нежелательных явлений (НЯ) на фоне выраженной коморбидности. Поэтому важна оценка как соматического статуса пациента, так и его психологической и социальной готовности к терапии для ее выбора [6]. Однако данные об особенностях лечения рака эндометрия (РЭ) у пожилых в России ограничены. Источником таких дан-

ных могут быть 2 группы исследований: 1) клинические исследования, которые включали пожилых пациенток; 2) клинические исследования, прямо ориентированные на оценку терапии пожилых пациенток. Из-за ограничения возраста участников клинических исследований пожилые пациентки не представлены в них должным образом. Так, например, доля пожилых (65 лет и старше) больных раком яичников, участвующих в регистрационных исследованиях онкологических препаратов, ниже, чем доля пожилых пациенток в онкологической популяции США (30 % против 50 %) [7]. Еще сложнее экстраполировать результаты клинических исследований, включавших пожилых пациенток с минимальным количеством компенсированных сопутствующих заболеваний, на эффективность и безопасность терапии пожилых пациенток с выраженным отягощенным коморбидным фоном. Исследования, ставящие своей целью оценку терапии пожилых, могут

включать и включают более разнообразных по коморбидной отягощенности пациенток, но таких исследований мало [8]. При этом дополнительной сложностью становится меньшее количество исследований терапии онкогинекологических заболеваний, чем, например, терапии рака легкого.

Появившаяся в России в 2020 г. комбинация ленватиниба и пембролизумаба ставила задачу преодолеть потолок эффективности практически безальтернативной химиотерапии у пациенток без MSI-H/dMMR за счет двойного механизма. По результатам исследований продемонстрировано повышение выживаемости, несмотря на особый профиль безопасности, суммирующий токсичность ленватиниба и пембролизумаба [9, 10].

Цель исследования — описать эффективность и безопасность терапии ленватинибом и пембролизумабом РЭ у пожилых пациенток.

Материалы и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены пациентки в возрасте 65 лет и старше, получившие как минимум 1 режим предшествующей терапии и лечившиеся комбинацией ленватиниба и пембролизумаба с декабря 2020 г. по март 2024 г. по поводу РЭ без нарушения системы репарации в опухоли (pMMR)/без микросателлитной нестабильности (microsatellite stable, MSS), с наличием рентгенологической оценки в Городской клинической больнице № 62 г. Москвы. Стартовая доза ленватиниба составляла 20 мг внутрь ежедневно, пембролизумаба — 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Анализ клинических характеристик проведен методами описательной статистики. Критериями эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась с момента начала терапии ленватинибом и пембролизумабом до даты прогрессирования или смерти от любой причины либо даты последнего наблюдения, и частота контроля болезни, которая рассчитывалась как доля пациенток с объективным эффектом или стабилизацией от общего числа пациенток. Оценка объективного ответа проводилась в соответствии с критериями RECIST 1.1 лечащим врачом по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Критерием безопасности была частота НЯ, которая рассчитывалась как доля пациенток с НЯ от общего числа пациенток.

Статистическая гипотеза не предполагалась в связи с ретроспективным анализом базы данных пациенток из наблюдательного исследования. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана—Мейера.

Результаты

В базе было идентифицировано 26 больных метастатическим РЭ в возрасте 65 лет и старше, которым в 2020—2024 гг. проводилась иммунотаргетная терапия после 1 режима предшествующей терапии. Характеристика пациенток представлена в табл. 1. Медиана времени наблюдения составила 8,9 (2,5—34,9) мес.

Медиана возраста пациенток составила 69 лет, при этом 6 (23,1 %) пациенток были старше 75 лет. Подавляющее большинство больных имели удовлетворительное состояние на момент начала лечения (статус 0—1 по шкале ECOG), 7,7 % — статус 2 по ECOG. У 18 (69,2 %) пациенток отмечались висцеральные метастазы. Наиболее распространенным гистологическим подтипом опухоли была эндометриоидная карцинома (16 (61,5 %) случаев), серозная карцинома была зарегистрирована у 10 (38,5 %) пациенток, иных подтипов не отмечалось. Адъювантную системную терапию получили 4 (15,4 %) пациентки. Все пациентки получили предшествующую системную терапию, при этом наиболее платиносодержащие режимы отмечались у 24 (92,3 %) пациенток. Оценка объективного эффекта проведена у 24 пациенток. Частота объективного ответа (ЧОО) на терапию ленватинибом и пембролизумабом представлена в табл. 2. Объективные эффекты в оцененных случаях ($n = 24$) выявлены в 6 (25,0 %) случаях. В 12 (50,0 %) случаях отмечена стабилизация опухолевого процесса, в 6 (25,0 %) — прогрессирование болезни. Частота контроля заболевания составила 75 %. В 2 случаях эффект лечения не был оценен. При лечении РЭ медиана ВБП (рис. 1) составила 5,67 (1,4—35,3) мес.

При лечении все пациентки (100 %) получили стартовую дозу ленватиниба 20 мг, минимальная зарегистрированная доза — 8 мг. Доза ленватиниба была снижена после коррекции сопутствующей терапии при выявлении НЯ у 20 (76,9 %) пациенток, при этом 1 шаг редукции дозы до 14 мг имел место у 9 (34,6 %) пациенток, 2 шага редукции дозы до 10 мг — у 8 (30,8 %) пациенток, 3 шага редукции дозы до 8 мг — у 2 (7,7 %) пациенток. Все эпизоды прерывания приема и редукции дозы

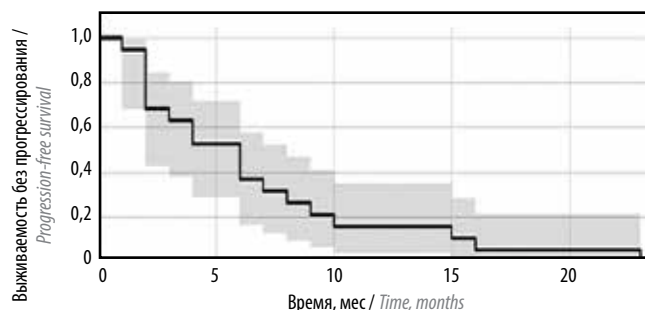


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в популяции

Fig. 1. Progression-free survival in the population

Таблица 1. Характеристика пациенток (n = 26)

Table 1. Patient characteristics (n = 26)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст (медиана), лет Age (median), years	69 (65–81)
Инициальная стадия, n (%): Initial stage, n (%):	
I	10 (38,5)
II	2 (7,7)
III	7 (26,9)
IV	7 (26,9)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):	
0	21 (80,8)
1	3 (11,5)
2	2 (7,7)
Наличие висцеральных метастазов к началу терапии левватинибом и пембролизумабом, n (%) Presence of visceral metastases at the initiation of lenvatinib and pembrolizumab therapy, n (%)	18 (69,2)
Гистологический тип рака, n (%): Histological type of cancer, n (%):	
высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома well differentiated endometrioid adenocarcinoma	12 (46,2)
умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома moderately differentiated endometrioid adenocarcinoma	3 (11,5)
низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома poorly differentiated endometrioid adenocarcinoma	1 (3,8)
серозная аденокарцинома serous adenocarcinoma	10 (38,5)
Оперативное лечение, n (%) Surgical treatment, n (%)	22 (84,6)
Лимфодиссекция, n (%) Lymph node dissection, n (%)	14 (53,8)
Медиана времени рецидива/прогрессирования после оперативного лечения, мес Median time to relapse/progression after surgical treatment, months	15,4 (3–174)
Адъювантная лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия ± брахитерапия), n (%) Adjuvant radiotherapy (external-beam radiotherapy ± brachytherapy), n (%)	10 (38,5)
Адъювантная химиотерапия, n (%) Adjuvant chemotherapy, n (%)	4 (15,4)
Предшествующая системная терапия препаратами платины, n (%) Prior platinum-based systematic therapy, n (%)	24 (92,3)
Число предшествующих линий химиотерапии (медиана) Number of prior chemotherapy lines (median)	3 (2–6)

Таблица 2. Эффективность терапии левватинибом и пембролизумабом (n = 24)

Table 2. Lenvatinib plus pembrolizumab efficacy (n = 24)

Объективный ответ Objective response	Число пациен- ток, n Number of patients, n	Доля пациен- ток, % Proportion of patients, %
Полный ответ Complete response	1	4,2
Частичный ответ Partial response	5	20,8
Стабилизация заболевания Stable disease	12	50,0
Прогрессирование заболевания Disease progression	6	25,0

Таблица 3. Нежелательные явления, отмеченные при лечении левватинибом и пембролизумабом (n = 26)

Table 3. Adverse events during lenvatinib plus pembrolizumab treatment (n = 26)

Нежелательное явление Adverse event	Число пациен- ток, n Number of patients, n	Доля пациен- ток, % Proportion of patients, %
Артериальная гипертензия Hypertension	16	61,5
Слабость Fatigue	5	19,2
Диарея Diarrhea	3	11,5
Гипотиреоз Hypothyroidism	2	7,7
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	2	7,7

ленватиниба были связаны с необходимостью коррекции НЯ. Средняя доза левватиниба составила 13,9 (8–20) мг. НЯ любой степени были отмечены у 24 (92,3 %) пациенток. Распределение по видам выявленных НЯ при терапии левватинибом и пембролизумабом представлено в табл. 3. Наиболее частыми НЯ были артериальная гипертензия (у 16 (61,5 %) пациенток), слабость (у 5 (19,2 %) пациенток) и диарея (у 3 (11,5 %) пациенток). Другими, выявленными в единичных случаях НЯ, были миалгия, ладонно-подошвенный синдром, боли в животе, тошнота, стоматит и тромбоэмболия легочной артерии.

Обсуждение

В настоящее время комбинация ленватиниба и пембролизумаба рекомендована для клинического применения при метастатическом РЭ на основании исследования 111 П фазы [11]. Его данные подтверждены результатами исследования III фазы 309/KEYNOTE-775, в котором доказано преимущество данной комбинации перед химиотерапией паклитакселом или доксорубицином как по частоте объективных эффектов, так и по времени без прогрессирования и общей продолжительности жизни пациенток [10]. В подгруппе без микросателлитной нестабильности (pMMR/MSS) медиана времени без прогрессирования при продолженном наблюдении составила 6,7 и 3,8 мес для комбинации ленватиниба и пембролизумаба и химиотерапии соответственно (отношение рисков 0,60; 95 % доверительный интервал 0,50–0,72). ЧОО выросла с 15,1 до 32,4 %, медиана продолжительности жизни – с 12,2 до 18,0 мес (отношение рисков 0,70; 95 % доверительный интервал 0,58–0,83) при использовании комбинации ленватиниба и пембролизумаба. Токсичность всех степеней отмечалась у 99,8 % пациенток, наиболее частыми НЯ были артериальная гипертензия (в 65 % случаев), гипотиреоз (в 59 % случаев), диарея (в 56 % случаев). Снижение дозы ленватиниба понадобилось в 67 % случаев, при этом 1 шаг редукции дозы имел место в 24 % случаев, 2 шага редукции дозы – в 26 % случаев, 3 шага редукции дозы – в 14 % случаев и 4 шага редукции дозы – в 8 % случаев.

При анализе реальной клинической практики терапии РЭ в России комбинацией ленватиниба и пембролизумаба, выполненном А.А. Румянцевым и соавт. (2023), медиана ВБП составила 7,75 (0,7–33,8) мес, объективный ответ зарегистрирован у 24 % пациенток при медиане возраста пациенток 65 лет [12]. При этом функциональный статус по шкале ECOG >2 был отмечен у 14 % пациенток. Средняя доза ленватиниба составила 17,1 (8–20) мг. Доза ленватиниба была снижена при выявлении НЯ (отмечены у 44 (44 %) пациенток), при этом 1 шаг редукции дозы имел место у 31 % пациенток, 2 шага редукции дозы – у 9 % и 3 шага редукции дозы – у 5 % пациенток.

Данное исследование, по-видимому, отображает реальную клиническую практику в России. Характеристика включенных пациенток показывает, что химиотерапия данными препаратами назначается в том числе при статусе пациентки 2 по шкале ECOG (7,7 % пациенток), при проведении ранее 3 и более линий химиотерапии. Эффективность терапии ленватинибом и пембролизумабом оказалась ниже: ЧОО составила 25 % против 32,4 %, медиана ВБП – 5,67 мес против 6,7 мес в данном исследовании и исследовании 309 соответственно. При этом в исследовании 309 пациентки оказывались моложе, медиана их возраста составила 65 лет, а 49 % пациенток были в возрасте

молоче 65 лет, при этом пациентки с функциональным статусом ECOG 2 отсутствовали, а в поданализе объективный ответ у пациенток с 3 и более линиями предшествующей терапии составлял 20 %.

При сопоставлении с данными исследования А.А. Румянцева и соавт., полученными при анализе пациенток всей России без выделения возрастных подгрупп, эффективность при оценке ЧОО оказывается сопоставимой – 25 % против 24 %, а медиана ВБП ниже – 5,67 мес против 7,75 мес в данном исследовании и исследовании А.А. Румянцева и соавт. соответственно. Медиана возраста пациенток была выше – 69 лет против 65 лет в данном исследовании и исследовании А.А. Румянцева и соавт. соответственно. Скорее это отображает большую долю более молодых пациенток с большей продолжительностью терапии ленватинибом и пембролизумабом.

Токсичность в нашем исследовании оказалась сопоставимой (частота всех НЯ – 92,3 %) с таковой в исследовании 309 (частота всех НЯ – 99,8 %) и выше, чем в исследовании А.А. Румянцева и соавт. (частота всех НЯ – 44 %). Ретроспективный характер сбора данных может указывать на недорепортирование побочных эффектов терапии комбинацией в условиях реальной практики. Однако важным фактором, влияющим на токсичность, является исходная редукция доз препаратов, которая имела место в 76,9 % случаев против 67 % случаев в исследовании 309. Основными причинами редукции были артериальная гипертензия и слабость, на долю которых пришлось 80,8 % всех случаев редукции. Мы не выявили существенных факторов риска развития токсичности высокой степени. Общее состояние по шкале ECOG, пожилой возраст, наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, распространенность опухолевого процесса не коррелировали с риском возникновения НЯ, которые бы приводили к редукции дозы ленватиниба.

Необходимо подчеркнуть, что общая выживаемость при терапии ленватинибом и пембролизумабом после 1 режима терапии в популяции без микросателлитной нестабильности остается высокоэффективной опцией лечения. Это подтверждается результатами как исследований II и III фаз, так и данными реальной клинической практики в России. Выявленное кажущееся снижение эффективности терапии оказывается сопоставимым при сравнении ЧОО после 3 линий предшествующей терапии в исследовании 309 и тем же самым при оценке в реальной практике в России, а снижение медианы ВБП оказывается равным 1 мес при сравнении с данными исследования 309. При этом единственной существующей альтернативой остаются химиотерапевтические режимы, демонстрирующие значимо худшие результаты [13]. Меньшее число пациенток с худшим функциональным статусом (ECOG 2) по сравнению с исследованием А.А. Румянцева и соавт. говорит, вероятно, о более тщательном отборе таких пациенток и необходимости

принимать во внимание в первую очередь состояние пациентки, а не возраст, внимательно относиться к управлению НЯ в процессе терапии.

Выводы

Комбинация леватиниба и пембролизумаба достоверно увеличивает продолжительность жизни боль-

ных РЭ с pMMR/MSS после 1 режима предшествующей терапии. Эффективность и безопасность терапии пациенток старше 65 лет оказывается сопоставимой, критерием отбора может быть функциональный статус. Такие пациентки требуют внимательного подхода к управлению НЯ для получения клинической пользы от лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пономарева Н.Н. Процесс демографического старения: сущность, особенности и последствия в странах мира. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета 2013;6(16):58–65.
Ponomareva N.N. The process of demographic aging: essence, features and consequences in the countries of the world. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta = Bulletin of the Novosibirsk State Pedagogical University 2013;6(16):58–65. (In Russ.).
2. Юаньсин В. Анализ тенденций и текущего состояния старения населения России. Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки 2024;(12):1–4.
Yuansin V. Analysis of trends and current state of population aging in Russia. Gumanitarnye, socialno-ekonomicheskie i obshchestvennye nauki = Humanities, Socio-Economic and Social Sciences 2024;(12):1–4. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2015 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).
4. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
5. Alemdaroglu S. Prognostic factors of endometrial cancer in the elderly patient group and their effects on survival. North Clin Istanbul 2020;8(4):345–53. DOI: 10.14744/nci.2020.47154
6. Bouchardy C., Rapiti E., Blagojevic S. et al. Older female cancer patients: Importance, causes, and consequences of undertreatment. J Clin Oncol 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4208
7. Talarico L., Chen G., Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: A 7-year experience by the US Food and Drug Administration. J Clin Oncol 2004. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.175
8. Jatoi A., Hillman S., Stella P. et al. Should elderly non-small-cell lung cancer patients be offered elderly-specific trials? Results of a pooled analysis from the North Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.7465
9. Makker V., Aghajanian C., Cohn A.L. et al. A phase Ib/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): Long-Term efficacy and safety update. J Clin Oncol 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.01021
10. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2022. DOI: 10.1056/nejmoa2108330
11. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. J Clin Oncol 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.02627
12. Румянцев А.А., Протасова А.Э., Шеремет М.Ю. и др. Эффективность и безопасность леватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):104–13. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113
Rumyantsev A.A., Protasova A.E., Sheremet M.Yu. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):104–13. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113
13. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. Gynecol Oncol 2013. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021

Вклад авторов

М.В. Волконский: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание статьи;

А.А. Акопян, Т.А. Железкова, Р.С. Жихорев, Е.П. Красноруцкая, Н.Р. Абидова, Т.А. Макаркина, М.О. Скорина, В.М. Филиппова, И.А. Лувев, Ю.В. Васильева, Г.Д. Малина, Л.П. Вешкина, Б.Л. Нерсисян: сбор клинических данных для анализа.

Authors' contributions

M.V. Volkonskiy: developing the study design, collecting and analyzing the data, writing the article;

A.A. Akopyan, T.A. Zhelezkova, R.S. Zhikhorev, E.P. Krasnorutskaya, N.R. Abidova, T.A. Makarkina, M.O. Skorina, V.M. Filippova, I.A. Luev, Yu.V. Vasilyeva, G.D. Malina, L.P. Veshkina, B.L. Nersesyan: collecting clinical data for the analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.А. Акопян / A.A. Akopyan: <https://orcid.org/0000-0002-0893-9034>

Т.А. Железкова / T.A. Zhelezkova: <https://orcid.org/0000-0001-5049-6559>

Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://orcid.org/0000-0003-2281-7380>

Н.Р. Абидова / N.R. Abidova: <https://orcid.org/0009-0006-8989-0004>

Т.А. Макаркина / T.A. Makarkina: <https://orcid.org/0000-0002-1000-4262>

В.М. Филиппова / V.M. Filippova: <https://orcid.org/0000-0003-1990-175X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы». Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department. The study was retrospective.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-123-131>

Результаты лечения пациенток с рецидивирующим, распространенным или метастатическим раком эндометрия, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики*

A. Pawsey¹, P. Mahalingam², N. Senthivel³, A. Ramessur⁴, E. Turnbull⁵, S. Usman⁶, R. Browne¹, A. Patel¹, A. Stewart⁷, L. Tookman⁸, N. Counsell⁹, R. Miller¹, S. Nicum¹, G. Eminowicz¹

¹Отделение онкологии University College London Hospitals NHS Foundation Trust, Великобритания;

²Отделение онкологии Imperial College Healthcare NHS Trust, Великобритания;

³Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust, St. Luke's Cancer Centre, Великобритания;

⁴Отделение онкологии Guy's and St. Thomas' Hospitals NHS Trust, Великобритания;

⁵Отделение онкологии Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, Великобритания;

⁶Отделение онкологии Colchester Hospital University NHS Foundation Trust, Великобритания;

⁷Отделение онкологии Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust, Великобритания;

⁸Отделение онкологии Imperial College Healthcare NHS Trust London, Великобритания;

⁹University College London, Cancer Trials Centre London, Великобритания

Контакты: Alexander Pawsey alexpawsey@doctors.org.uk

Введение. Согласно результатам исследования KEYNOTE-775, больные раком эндометрия, у которых заболевание прогрессировало после получения химиотерапии первой линии, демонстрируют хорошие показатели выживаемости при применении комбинации пембролизумаба и ленватиниба (pem/len) по сравнению со стандартной терапией. Это было показано в группе больных с хорошим функциональным статусом, куда не включались пациентки с карциносаркомой. В исследовании KEYNOTE-775 применение pem/len было ассоциировано со значительной токсичностью, которая оказывала серьезное влияние на состояние пациенток и зачастую требовала снижения дозы и отмены лечения.

Цель исследования – оценка переносимости, токсичности и исходов лечения при использовании комбинации pem/len у пациенток с рецидивирующим, распространенным или метастатическим раком эндометрия в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Набор пациенток был организован в нескольких центрах в Великобритании, где больные распространенным раком эндометрия получали комбинацию pem/len в рамках программы Compassionate Access Programme (CAP). Ретроспективно были проанализированы данные пациенток, проходивших лечение в период с мая 2022 г. по июнь 2023 г. Клинико-демографические данные пациенток, информация об их лечении, токсических реакциях и исходах лечения была взята из их медицинских карт. Токсичность и переносимость терапии сравнивалась в подгруппах лиц старше и младше 70 лет.

Результаты. Семь центров предоставили данные 70 пациенток. Медиана возраста пациенток составила 68,5 (45–85) года; 77,1 % участников имели функциональный статус 0–1, а 22,9 % – статус 2. Среди гистологических подтипов опухолей выявлялись серозные (34,3 %), эндометриоидные (32,9 %), карциносаркомы (14,3 %), светлоклеточные (7,1 %), смешанные (2,9 %) и другие (8,6 %) опухоли. Нежелательные явления любой степени тяжести наблюдались у 85,7 % пациенток, а нежелательные явления III степени тяжести и выше – у 55,7 %. В подгруппе пациенток старше 70 лет

*Публикуется на русском языке в сокращении с разрешения авторов. Оригинал: Pawsey A., Mahalingam P., Senthivel N. et al. Real world outcomes in patients with recurrent, advanced, or metastatic endometrial cancer treated with lenvatinib plus pembrolizumab. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2025;37:103656. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.10.008>.

($n = 30$) частота нежелательных явлений III степени тяжести и выше составила 60,0 %. Снижение дозы левлатиниба потребовалось 64,3 % пациенток, а временная отмена из-за токсичности – 45,7 %. Показатели 6-месячной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости достигали 54,0 % (95 % доверительный интервал 39,0–66,8) и 70,1 % (95 % доверительный интервал 56,5–80,1) соответственно.

Выводы. Данное обсервационное исследование применения комбинации *rem/len* в реальной клинической практике продемонстрировало, что уровни переносимости, токсичности и исходы лечения были сопоставимы с таковыми, зафиксированными в предыдущих исследованиях. Наше исследование включало пациенток с более низким функциональным статусом, а также более широкий спектр различных гистологических подтипов опухолей, включая карциносаркому.

Ключевые слова: рак эндометрия, левлатиниб, пембролизумаб, переносимость, токсичность

Для цитирования: Pawsey A., Mahalingam P., Senthivel N. и др. Результаты лечения пациенток с рецидивирующим, распространенным или метастатическим раком эндометрия, получавших левлатиниб в комбинации с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):123–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-123-131>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) занимает 6-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин во всем мире [1] и 4-е по распространенности в Великобритании, где ежегодно регистрируется около 9 700 новых случаев [2]. Ведение пациенток с распространенными и метастатическими формами РЭ, а также с рецидивами, как правило, сводится к паллиативному лечению с применением индивидуального подхода в зависимости от стадии заболевания, типа опухоли, клинических симптомов, наличия сопутствующих заболеваний, функционального статуса по шкале ECOG и предпочтений пациентки. Хорошо известно о неравномерности распределения наиболее агрессивных форм РЭ среди представителей разных рас, что, в частности, подтверждается большей частотой неблагоприятных исходов у чернокожих пациенток [3].

Пембролизумаб является гуманизированным моноклональным антителом [4], которое связывается с рецептором программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1), тем самым блокируя его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Было показано, что монотерапия пембролизумабом оказывала противоопухолевый эффект у пациенток с PD-L1-положительным РЭ, обеспечив достижение объективного ответа в 13 % случаев [5]. Левлатиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназ, который подавляет активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, а также других проонкогенных и онкогенных рецепторов, связанных с тирозинкиназным путем [6]. В исследовании KEYNOTE-146 проводилось изучение эффективности комбинации пембролизумаба и левлатиниба (*rem/len*) у пациенток с РЭ [7]. Лечение в данном исследовании начинали с 200 мг пембролизумаба внутривенно 3 раза в неделю и 20 мг левлатиниба перорально ежедневно. Снижение дозы пембролизумаба не предусматривалось, но допускалась поэтапное снижение дозы левлатиниба до 14, 10 и 8 мг в зависимости от тяжести нежелательных явлений

(НЯ), развившихся на фоне лечения. Если состояние пациентки при таком режиме терапии можно было рассматривать как стабильное, схему лечения меняли на следующую: 400 мг пембролизумаба внутривенно 6 раз в неделю с продолжением ежедневного приема левлатиниба. Исследование KEYNOTE-146 продемонстрировало положительные результаты у всех пациенток, независимо от наличия дефектов в системе репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR), однако переносимость лечения оказалась значительной проблемой, поскольку у 66,9 % участниц были зафиксированы НЯ III–IV степени тяжести согласно шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

В другом рандомизированном клиническом испытании III фазы KEYNOTE-775 (KN-775) [8], результаты которого были опубликованы в 2022 г., сравнивали эффективность комбинации *rem/len* и химиотерапии у пациенток с РЭ, которые ранее получали как минимум 1 курс лечения препаратами на основе платины. Пациентки с карциносаркомой были исключены из данного исследования. В качестве первичных конечных точек были выбраны выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) и общая выживаемость (ОВ), а вторичными конечными точками – безопасность и переносимость терапии. Конечные точки оценивались у пациенток без дефекта в системе репарации неспаренных оснований ДНК (proficient MMR, pMMR), а также среди всех пациенток.

Высокая частота НЯ фиксировалась и в других исследованиях, где оценивалась комбинация *rem/len*, в том числе и в исследовании KN-775. Практически у всех пациенток экспериментальной группы (>99 %) наблюдались НЯ, а у 88,9 % участниц, получавших *rem/len*, развились НЯ III степени тяжести и выше. Наиболее распространенным НЯ при применении *rem/len* была артериальная гипертензия (любой степени тяжести – 64,0 %, III степени тяжести – 37,9 %), связанная с левлатинибом.

Цель исследования — оценка переносимости комбинации *rem/len* у пациенток с распространенным, рецидивирующим или метастатическим *rMMR* РЭ в условиях реальной клинической практики в Великобритании.

Материалы и методы

Мы провели многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование, чтобы оценить результаты лечения пациенток с распространенным, рецидивирующим или метастатическим РЭ, получавших *rem/len* в течение ограниченного периода времени в рамках программы CAP в Великобритании. Центры, принявшие участие в программе CAP, были изначально проинформированы об этом проекте фармацевтической компанией, управляющей данной программой (Merck & Co., Inc., США). Центры, желающие участвовать в исследовании, связывались с исследовательской группой, после чего им высылали формы для сбора данных.

Сбор данных. В каждом центре было запрошено разрешение на обмен данными и их анализ у Caldicott Guardian, а все данные были обезличены. Данные собирали ретроспективно из электронного регистра в каждом отдельном участвующем центре для пациенток, проходивших лечение до 30 июня 2023 г. Интересующие нас демографические характеристики включали возраст, индекс массы тела, этническую принадлежность и данные о функциональном статусе по шкале ECOG. Среди запрашиваемых клинико-лабораторных характеристик были гистологический подтип опухоли и стадия заболевания на момент установления диагноза. Также собирали информацию о предыдущих и последующих курсах лечения с их сроками и дате начала лечения комбинацией *rem/len*. Запрашиваемые данные о результатах лечения включали дату и причину его прекращения, дату снижения дозы и дату последнего обследования (или смерти) пациентки. Для каждого цикла лечения документировали токсичность (НЯ) по шкале CTCAE v. 5.0.

Оценка конечных точек. Основная цель исследования заключалась в изучении переносимости комбинации *rem/len* пациентками с распространенным РЭ в рамках программы CAP, следовательно, уровень токсичности рассматривался в качестве первичной конечной точки. Оценка вторичных конечных точек была направлена на то, чтобы установить, как удавалось справляться с НЯ, включая темпы снижения дозы и временную отмену лечения. Участвующие центры регистрировали все показатели токсичности и переносимости для каждого цикла лечения для каждой пациентки. Возможно было зафиксировать любое НЯ, которое фиксировалось в исследовании KN-775 с частотой не менее 25 %, а также дополнительно задокументировать и другие НЯ, которых не было в основном списке.

Данные по выживаемости анализировались в качестве вторичной конечной точки. Также к вторичным конечным точкам были отнесены длительность лечения (с цензурированием данных тех, кто все еще находился на лечении на момент последнего запроса), ВБП и ОВ (с цензурированием данных тех, кто был жив на момент последнего запроса) с момента начала терапии комбинацией *rem/len*. Кроме того, в рамках предварительного анализа мы сравнили данные о безопасности и переносимости лечения у лиц старше и моложе 70 лет, а также о сроках наступления анализируемых событий в подгруппе карциносаркомы.

Описательный статистический анализ проводился с использованием программы Microsoft Excel v.2308, анализ времени до наступления конечных точек — IBM SPSS Statistics для Windows v.28 (IBM Corp., США) и Graphpad Prism v.6 (GraphPad Software, США). 95 % доверительные интервалы (ДИ) представлены для информации; все результаты имеют дескриптивный характер.

Результаты

Семь центров из Великобритании предоставили данные в общей сложности 70 пациенток. Медиана возраста пациенток на момент начала лечения комбинацией *rem/len* составляла 68,5 (45–85) года; при этом у 77,1 % функциональный статус по шкале ECOG был 0–1, а у 22,9 % — 2. Тридцать (42,9 %) пациенток было старше 70 лет. Средний индекс массы тела составил 27,8 (24,5–45,7) кг/м². Данные об этнической принадлежности, представленные клиницистами, показали, что 68,6 % пациенток были белыми, 17,1 % — чернокожими и 12,9 % — азиатками. Данные о гистологических подтипах опухолей и другие клинические сведения приведены в табл. 1.

Нежелательные явления любой степени тяжести были зафиксированы у 60 (85,7 %) пациенток. Из всех НЯ наиболее распространенным была повышенная утомляемость (68,6 %), за которой следовали артериальная гипертензия (55,7 %) и гипотиреоз (42,9 %).

Нежелательные явления III степени тяжести и выше были зафиксированы у 39 (55,7 %) пациенток. Среди НЯ чаще всего отмечалась артериальная гипертензия (28,6 %), за которой следовали протеинурия (10,0 %) и повышенная утомляемость (8,6 %). Наиболее распространенным НЯ, который отсутствовал в основном списке НЯ по результатам KN-775, был мукозит (любой степени тяжести), наблюдавшийся у 13 (18,6 %) пациенток. Был зафиксирован 1 эпизод НЯ V степени тяжести (пневмонит). В табл. 2 приведены основные данные о НЯ.

Среди пациенток в возрасте 70 лет и старше НЯ III степени тяжести и выше наблюдались в 60,0 % случаев, при этом НЯ любой степени тяжести фиксировались

Таблица 1. Краткие сведения о демографических характеристиках пациенток, типах опухолей и истории лечения

Показатель	Значение
Возраст: медиана (диапазон), лет старше 70 лет, <i>n</i> (%)	68,5 (45–85) 30 (42,9)
Функциональный статус по ECOG, <i>n</i> (%): 0–1 2	54 (77,1) 16 (22,9)
Гистологический подтип опухоли, <i>n</i> (%): серозная эндометриоидная карциносаркома светлоклеточная смешанная другое	24 (34,3) 23 (32,9) 10 (14,3) 5 (7,1) 2 (2,9) 6 (8,6)
Этническая принадлежность, <i>n</i> (%): белые (любые) чернокожие (любые) азиаты (любые) другая	48 (68,6) 12 (17,1) 9 (12,9) 1 (1,4)
Индекс массы тела, медиана (диапазон), кг/м ²	27,8 (24,5–45,7)
Стадия по FIGO (2009) на момент установления диагноза, <i>n</i> (%): 1A 1B 2 3A 3B 3C1 3C2 4A 4B	8 (11,4) 6 (8,6) 2 (2,9) 3 (4,3) 5 (7,1) 12 (17,1) 4 (5,7) 5 (7,1) 25 (35,7)
Число линий паллиативного лечения в прошлом, <i>n</i> (%): 0 1 2 3+	26 (37,1) 33 (47,1) 5 (7,1) 6 (8,6)

у 86,7 % пациенток. Среди участниц с функциональным статусом ECOG 2 НЯ любой степени тяжести развились в 75 % случаев, а НЯ III степени тяжести и выше — в 37,5 % случаев.

Частота 3 наиболее распространенных НЯ (из списка KN-775) по циклам лечения представлена на рис. 1.

Сорока пяти (64,3 %) пациенткам потребовалось снижение дозы леватиноба (71,9 % из них были в возрасте 70 лет и старше), а о временной отмене лечения, связанной с развитием НЯ, сообщалось у 32 (45,7 %) пациенток (40,6 % из них были в возрасте 70 лет и старше). Из этих 45 пациенток, нуждавшихся в снижении дозы леватиноба, у 26 (57,8 %) первое снижение дозы было проведено в течение первых 3 циклов лечения, а модальная конечная доза составила 10 (8–14) мг.

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных явлений любой и ≥III степени тяжести среди пациенток, получавших леватиноб в комбинации с пембролизумабом. Приведены показатели частоты (в порядке убывания) тех нежелательных явлений, о которых чаще всего сообщалось в исследовании KN-775

Нежелательное явление	Число случаев, <i>n</i> (%)
Нежелательное явление любой степени тяжести:	60 (85,7)
артериальная гипертензия	39 (55,7)
гипотиреоз	30 (42,9)
диарея	20 (28,6)
тошнота	7 (10,0)
снижение аппетита	22 (31,4)
рвота	4 (5,7)
снижение массы тела	14 (20,0)
повышенная утомляемость	48 (68,6)
артралгия	11 (15,7)
протеинурия	24 (34,3)
анемия	1 (1,4)
запор	7 (10,0)
инфекция мочевыводящих путей	4 (5,7)
нейтропения	2 (2,9)
алопеция	0
Нежелательное явление III степени тяжести и выше:	39 (55,7)
артериальная гипертензия	20 (28,6)
гипотиреоз	2 (2,9)
диарея	4 (5,7)
тошнота	1 (1,4)
снижение аппетита	1 (1,4)
рвота	2 (2,9)
снижение массы тела	0
повышенная утомляемость	6 (8,6)
артралгия	2 (2,9)
протеинурия	7 (10,0)
анемия	0
запор	0
инфекция мочевыводящих путей	2 (2,9)
нейтропения	1 (1,4)
алопеция	0

Медиана длительности наблюдения за пациентками в нашем исследовании составила 8,0 мес; на рис. 2 представлены показатели времени до события для различных переменных. Медиана длительности лечения у всех пациенток была 4,9 мес (95 % ДИ 3,6–7,4), а к 6 мес 40,5 % продолжали лечение (95 % ДИ 28,0–52,7). Медиана ВБП достигала 9,0 мес (95 % ДИ 4,9–12,1), а 6-месячная ВБП — 54,0 % (95 % ДИ 39,0–66,8). Показатель 6-месячной ОВ составил 70,1 % (95 % ДИ 56,5–80,1); медиана ОВ не оценивалась вследствие короткого периода отслеживания. Одиннадцать (15,7 %) пациенток продолжили получать дополнительный курс системной терапии (5 пациенток — паклитаксел еженедельно, 4 пациентки — препараты на основе платины и 2 пациентки — другие виды лечения). У 10 (14,3 %) пациенток была диагностирована

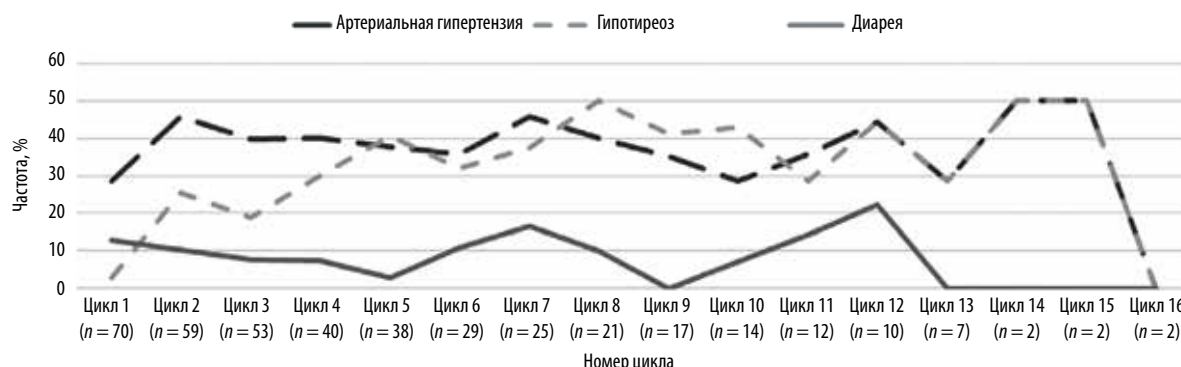


Рис. 1. График, демонстрирующий частоту развития артериальной гипертензии, гипотиреоза и диареи

карциносаркома; для них показатели времени до события представлены на рис. 3.

Обсуждение

Результаты данного когортного исследования в условиях реальной клинической практики на пациентках с рецидивирующим, распространенным или метастатическим РЭ, получающих rem/len в рамках программы CAP, указывают на приемлемую переносимость данной комбинации, а НЯ и результаты лечения близки к описанным в исследовании KN-775. Это особенно важно, учитывая, что наша когорта пациенток была старше и характеризовалась худшими показателями функционального статуса по шкале ECOG, чем в клиническом исследовании KN-775. Медиана возраста пациенток группы rem/len в исследовании KN-775 составила 64 года, при этом включались только пациентки со статусом ECOG 0–1. В текущем же исследовании медиана возраста была 68,5 года, кроме того, в него включались пациентки в более тяжелом состоянии (22,9 % из них имели статус ECOG 2), которые, согласно рекомендациям, не должны были получать rem/len. Мы предполагаем, что у этих больных были пограничные показатели функционального статуса, при этом у них фиксировались симптомы заболевания, что давало основания ожидать достижения статуса ECOG 1 в случае ответа на проводимую терапию. У этих пациенток не фиксировались более высокие показатели токсичности, чем среди остальных. Также в нашем исследовании было больше чернокожих пациенток, чем в группе rem/len в KN-775: 17,1 % против 4,1 %. Это имеет особое значение, учитывая худшие результаты в данной группе пациенток, что уже обсуждалось.

Следует добавить, что в нашем исследовании было больше пациенток с более редкими гистологическими типами опухолей. Самыми распространенными формами были серозные карциномы, в то время как в KN-775 чаще всего фиксировались эндометриоидные типы опухолей. Одним из возможных объяснений данного феномена может быть то, что эти менее распро-

страненные подтипы, как правило, более агрессивны и, следовательно, более ожидаемы среди пациенток с прогрессирующим, рецидивирующим или метастатическим заболеванием. Возможно также, что эти пациентки менее склонны откладывать начало лечения до завершения скрининга для участия в клинических исследованиях, и, следовательно, они оказались недопредставлены в KN-775. Еще одной причиной может быть большая частота pMMR-опухолей среди неэндометриоидных подтипов.

Поскольку данное исследование основано на ретроспективном анализе записей пациенток, мы ожидали, что и частота сообщений о НЯ будет ниже, чем в исследованиях III фазы, которые придерживаются более строгой методологии и отчетности. Однако частота НЯ в нашей популяции оставалась высокой: НЯ любой и $\geq$ III степени тяжести фиксировались у 85,7 и 55,7 % пациенток соответственно. Для пациенток с небольшим количеством доступных опций лечения рака такие показатели, как переносимость терапии и качество жизни, чрезвычайно важны. НЯ приводят к прерыванию лечения и его приостановке, что может оказать негативное влияние на эффективность терапии, а также на качество жизни пациента.

Высокие уровни артериальной гипертензии отмечались как в рамках KN-775, так и в нашем исследовании. Артериальная гипертензия любой степени тяжести наблюдалась у 55,7 % пациенток, а артериальная гипертензия III степени и выше — у 28,6 %. Частота возникновения артериальной гипертензии не была связана с каким-либо конкретным периодом лечения, данное НЯ наблюдалось у пациенток на протяжении всего курса терапии, хотя следует отметить, что число пациенток, получавших лечение на более поздних стадиях, было меньше. Вполне возможно, что артериальная гипертензия имела у пациенток этой когорты и ранее вследствие повышенного числа сопутствующих заболеваний, в том числе ожирения, но мы не располагаем этими данными. Тем не менее с уверенностью можно сказать, что антигипертензивная терапия должна быть начата на старте или даже до старта противоопухолевого лечения.

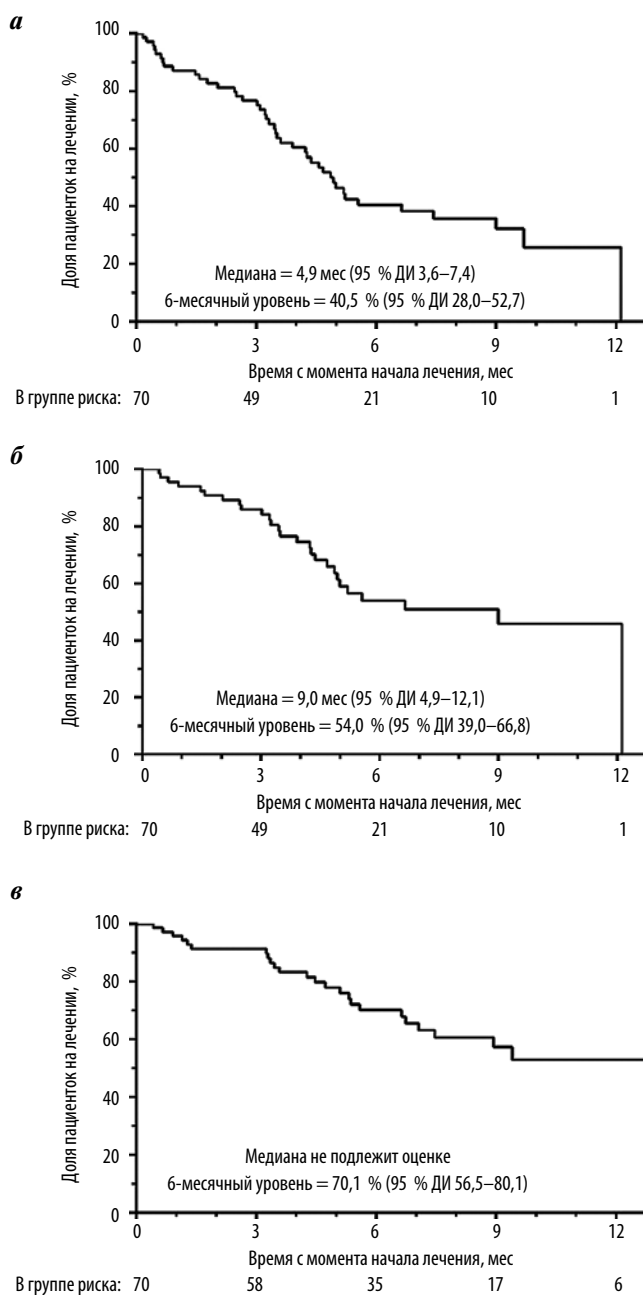


Рис. 2. Графики Каплана–Мейера для длительности лечения (а), выживаемости без прогрессирования (б) и общей выживаемости (в). ДИ — доверительный интервал

В нашей когорте было зарегистрировано меньше случаев гипотиреоза по сравнению с исследованием KN-775, но значительная часть пациенток по-прежнему страдала от данного НЯ (у 42,9 % наблюдался гипотиреоз любой степени тяжести). Частота возникновения гипотиреоза (как показано на рис. 1), по-видимому, повышалась с увеличением продолжительности лечения. Было отмечено несколько случаев (у 2,9 % пациенток) гипотиреоза III степени тяжести и выше. Хотя симптомы гипотиреоза, такие как непе-

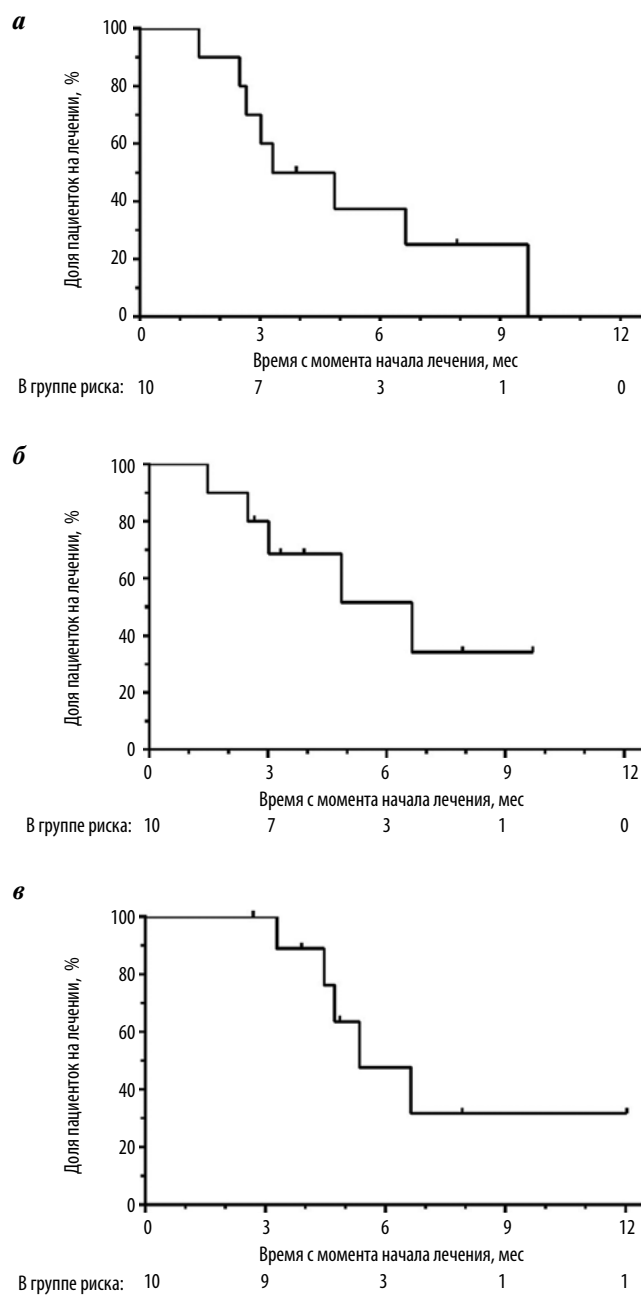


Рис. 3. Графики Каплана–Мейера для длительности лечения (а), выживаемости без прогрессирования (б) и общей выживаемости (в) среди пациенток с карциносаркомой (n = 10)

реносимость холода и перепады настроения, могут вызывать беспокойство у пациенток, а также (например, в случае повышенной утомляемости) усугублять другие НЯ, данная проблема может быть надлежащим образом скорректирована в амбулаторных условиях с добавлением таких препаратов, как левотироксин.

Два вида НЯ, частота которых в нашем исследовании была выше, чем в KN-775, включали повышенную утомляемость (у 68,6 % пациенток — любой степени тяжести и у 8,6 % — III степени тяжести

и выше) и протеинурию (у 34,3 % — любой степени тяжести и у 10,0 % — III степени тяжести и выше). Возможно, это было связано с тем, что в нашу группу входили пациентки более пожилого возраста, у которых еще до начала терапии с большей долей вероятности наблюдались различные сопутствующие заболевания, включая почечную дисфункцию. С таким НЯ, как протеинурия, бывает весьма сложно справиться, что в конечном итоге может потребовать прерывания или даже полной отмены лечения. Важно вовремя распознать появление протеинурии у пациенток, получающих *rem/len*, и отреагировать на изменения, провести снижение дозы.

В нашем исследовании снижение дозы леватиноба потребовалось 64,3 % пациенток, что сопоставимо с результатами KN-775, где необходимость снижения дозы этого препарата была зафиксирована у 66,5 % испытуемых. Временная отмена терапии из-за НЯ оказалась необходима 64,3 % больных, что несколько ниже, чем в исследовании KN-775 (69,2 %).

Следует отметить, что наша когорта отличалась значительной долей пациенток в возрасте старше 70 лет ($n = 30$ (42,9 %)). Мы наблюдали сходные показатели по НЯ любой степени тяжести в более младшей и старшей возрастных категориях (НЯ любой степени тяжести у 86,7 % лиц старше 70 лет против 85,0 % у лиц моложе 70 лет), однако НЯ III степени тяжести и выше несколько чаще наблюдались у женщин более старшего возраста (НЯ III степени тяжести и выше у 60,0 % лиц старше 70 лет против 52,5 % у лиц моложе 70 лет). Это наблюдение может быть полезным для клиницистов, которые должны принимать решение о назначении данного режима пациентам старшей возрастной группы, учитывая минимальное влияние возраста на токсичность согласно нашим результатам.

Медиана ВБП была выше, чем 6,6 мес, которые были продемонстрированы в KN-775 (9,0 мес; 95 % ДИ 4,9–12,1). Из-за небольшого размера выборки и короткого периода наблюдения в нашем исследовании проблематично провести какое-либо статистическое сравнение, тем не менее можно утверждать, что наши результаты сопоставимы с таковыми KN-775, несмотря на большее число возрастных пациенток с более низким функциональным статусом по шкале ECOG и редкими гистологическими подтипами опухолей. Короткий период наблюдения и небольшое число наблюдаемых событий также не позволяют сделать однозначные выводы по ОВ, но, по-видимому, этот показатель также не демонстрирует значительных отличий от такового в исследовании KN-775. Мы проводили сбор рентгенологических данных, касающихся ответа на лечение и прогрессирования заболевания. На результаты подобного анализа значительно повлияли бы различия в сроках проведения

обследования и отсутствие стандартизированной отчетности, поэтому это выходит за рамки данной статьи.

Одним из основных ограничений нашего исследования является ретроспективный ввод данных из историй болезни пациенток. Потенциально это может быть причиной неточностей, поскольку, например, сведения по НЯ в таком случае, вероятно, будут сообщаться менее строго в сравнении с клиническими исследованиями. Поскольку наше исследование не было рандомизированным и включало только экспериментальную группу, мы не можем провести прямые сравнения между ним и данными клинических исследований. Данные подобных исследований из реальной клинической практики с большей вероятностью будут предвзятыми, нежели данные проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, на основании которых впоследствии составляются клинические рекомендации/изменения в них. Тем не менее крайне важно представлять данные такого типа, поскольку это влияет на организацию работы медицинских учреждений, а демонстрация результатов применения того или иного режима терапии на более разнообразной выборке пациенток в рамках реальной клинической практики чрезвычайно полезна и дополняет результаты клинических испытаний.

Ретроспективный характер нашего многоцентрового исследования не позволил нам стандартизовать процесс сбора информации по частоте и тяжести НЯ, однако все участвующие учреждения соблюдали режим мониторинга в соответствии с регламентом KN-775, а также организовали обследование пациенток (измерение артериального давления, исследования крови и мочи) перед началом каждого цикла терапии. Мы собирали индивидуальные данные для каждого цикла лечения на каждую пациентку, чтобы обеспечить сбор всей информации.

Еще одним ограничением нашего исследования является то, что у нас не было возможности установить причинно-следственную связь между заявленной токсичностью и приемом комбинации *rem/len*. Хотя это и является важным фактором, который следует учитывать в рандомизированных контролируемых исследованиях, при ретроспективном анализе последствия данных событий ограничены, поскольку они, вероятно, окажут одинаковое воздействие как на пациента, так и на медицинского работника (например, снижение дозы, усиление контроля и т.д.). Это присуще любому ретроспективному анализу, при котором причинно-следственная связь на момент составления отчета не задокументирована. Карциносаркома эндометрия является причиной 15 % смертей среди всех злокачественных новообразований матки, при этом возможности лечения у пациенток с распространенными

формами заболевания весьма ограничены [9]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейское агентство лекарственных средств одобрили использование комбинации рет/лен для лечения РЭ, рецидивирующего после химиотерапии препаратами платины, независимо от гистологического подтипа опухоли. В Великобритании аналогичное разрешение было выдано Национальным институтом здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания, но не включало пациенток с карциносаркомой. Результаты нашего исследования, где пациентки получали рет/лен в рамках программы CAP, могут позволить пересмотреть подход к лечению больных с данным типом опухолей. Несмотря на небольшое число таких пациенток в нашем исследовании ($n = 10$), данные по их выживаемости указывают на то, что у многих из них устойчивый ответ на терапию сохраняется в течение более чем 6 мес. Это не согласуется с ранее опубликованными данными, указывающими на отсутствие ответа у этой категории больных (число участниц было меньше, и набирали их в одном учреждении) [10]. Наши результаты продемонстрировали, что некоторые пациентки с этим агрессивным подтипом РЭ поддаются лечению, следовательно, требуется дополнительная работа по изучению новых терапевтических подходов.

Выводы

В рамках данного ретроспективного обсервационного исследования было установлено, что комбинация рет/лен обладает приемлемой переносимостью в условиях реальной клинической практики, при этом показатели ВБП и профиль НЯ сопоставимы с таковыми, зафиксированными в клиническом исследовании III фазы. В текущее исследование включались пациентки более пожилого возраста с более низким функциональным статусом по шкале ECOG, а также пациентки с карциносаркомой (последние отсутствуют в исследовании KN-775). Это может указывать на то, что вполне целесообразно было бы рассмотреть использование комбинации рет/лен и у таких больных. Многие из часто наблюдаемых НЯ (например, артериальная гипертензия и гипотиреоз) могут быть своевременно скорректированы, что уменьшит потребность в снижении дозы, временной или полной отмене лечения. Мы наблюдали минимальное увеличение частоты НЯ III степени тяжести и выше в подгруппе пациенток старше 70 лет в сравнении с данными KN-775, а также сопоставимые показатели по частоте НЯ любой степени тяжести. Необходима дальнейшая работа по поиску подходов к лечению пациенток с агрессивными подтипами заболевания, такими как карциносаркома, поскольку это может помочь преодолеть наблюдаемые расовые различия в результатах лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Canc J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Cancer Research UK. Uterine cancer statistics. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer#heading-Zero>.
3. Dubil E.A., Tian C., Wang G. et al. Racial disparities in molecular subtypes of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018;149(1): 106–16. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.12.009
4. Electronic Medicines Compendium. Summary of product characteristics: KEYTRUDA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2498/smpc>.
5. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability–high advanced endometrial cancer: Results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
6. Electronic Medicines Compendium. Summary of product characteristics: lenvima 4mg hard capsules. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30412>.
7. 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
8. Makker V., Colombo N., Casado Herraez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *New Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
9. Bogani G., Ray-Coquard I., Concin N. et al. Endometrial carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2022;33(2):147–74. DOI: 10.1136/ijgc-2022-004073
10. Hunt J.T., Chambers L.M., Yao M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol Rep* 2021;37:100840. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100840

Вклад авторов

A. Pawsey: концепция и дизайн исследования, гарантирование целостности всего исследования, поиск литературы, экспериментальная часть/анализ данных, статистический анализ, подготовка и редактирование статьи;

G. Eminowicz: концепция и дизайн исследования, поиск литературы, экспериментальная часть/анализ данных, статистический анализ, подготовка и редактирование статьи;

N. Counsell: экспериментальная часть/анализ данных, статистический анализ, подготовка и редактирование статьи;

A. Stewart: концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование статьи;

L. Tookman, R. Miller, S. Nicum: концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование статьи;

P. Mahalingam, N. Senthivel, A. Ramessur, E. Turnbull, S. Usman, R. Browne, A. Patel: подготовка и редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют о следующих финансовых интересах/личных взаимоотношениях, которые могут рассматриваться как потенциальный конфликт интересов:

- A. Stewart сообщает о сотрудничестве с Eisai, которое включает оплату выступлений и лекций;
- L. Tookman сообщает о сотрудничестве с благотворительным фондом Imperial Health, которое включает нефинансовую поддержку, о сотрудничестве с Clovis Oncology, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций, о сотрудничестве с Tesaro Inc, которое включает консультирование, о сотрудничестве с AstraZeneca, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций, о сотрудничестве с GSK, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд, о сотрудничестве с Merck & Co Inc, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд;
- P. Mahalingam сообщает о сотрудничестве с Cancer Research UK, которое включает нефинансовую поддержку;
- R. Miller сообщает о сотрудничестве с Merck & Co Inc, которое включает консультирование, нефинансовую поддержку, оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд, о сотрудничестве с GSK, которое включает консультирование, нефинансовую поддержку, оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд, о сотрудничестве с AstraZeneca, которое включает консультирование, оплату выступлений и лекций, возмещение расходов на проезд, о сотрудничестве с Ellipses Pharma, которое включает консультирование, о сотрудничестве с Shionogi and Co Ltd, которое включает консультирование, о сотрудничестве с Clovis Oncology, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций;
- S. Nicum сообщает о сотрудничестве с AstraZeneca, которое включает консультирование, акционерный капитал, нефинансовую поддержку, а также оплату выступлений и лекций, о сотрудничестве с GSK, которое включает консультирование, акционерный капитал, а также оплату выступлений и лекций, о сотрудничестве с Roche, которое включает консультирование, о сотрудничестве с Clovis Oncology, которое включает консультирование, а также оплату выступлений и лекций;
- G. Eminowicz сообщает о сотрудничестве с Merck & Co Inc, которое включает консультирование.

Остальные авторы заявляют об отсутствии финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на результаты, описанные в данной статье.

Приложение. Дополнительные материалы, относящиеся к этой статье, можно найти в онлайн-версии по электронному адресу: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.10.008>.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-132-141>

Эндометриальная стромальная саркома матки низкой степени злокачественности с внутрисосудистым опухолевым тромбозом: редкое клиническое наблюдение

И.Е. Хатьков¹, Р.К. Валиев¹, М.Б. Нурбердыев¹, И.Ю. Давыдова^{1, 2}¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;²кафедра онкологии и онкохирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4**Контакты:** Ирина Юрьевна Давыдова davydova06@mail.ru

В статье изложено редкое наблюдение лечения внутрисосудистого опухолевого тромбоза эндометриальной стромальной саркомы матки низкой степени злокачественности, которое проводилось в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова. Представлен обзор литературы, касающейся сарком матки. Продемонстрированы компьютерные томограммы пациентки, документированы этапы сложной операции, которая заключалась в удалении не только основного очага опухоли, но и опухолевого тромба из нижней полой вены, резекции отдела нижней полой вены, подвздошных вен. Представлены фотографии с описанием морфологических препаратов опухоли, и изложены данные по клиническому течению и результатам лечения пациентки с внутрисосудистым опухолевым тромбозом эндометриальной стромальной саркомы матки низкой степени злокачественности.

Ключевые слова: саркома матки, внутрисосудистый опухолевый тромбоз, эндометриальная стромальная саркома матки низкой степени злокачественности, опухолевый тромб, тромбэктомия, каватомия, атриотомия, экстирпация матки с придатками

Для цитирования: Хатьков И.Е., Валиев Р.К., Нурбердыев М.Б., Давыдова И.Ю. Эндометриальная стромальная саркома матки низкой степени злокачественности с внутрисосудистым опухолевым тромбозом: редкое клиническое наблюдение. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):132–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-132-141>

Low-grade endometrial stromal uterine sarcoma with intravascular tumor thrombosis: a rare clinical case

I.E. Khatkov¹, R.K. Valiev¹, M.B. Nurberdyev¹, I.Yu. Davydova^{1, 2}¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;²Department of Oncology and Oncosurgery, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia**Contacts:** Irina Yuryevna Davydova davydova06@mail.ru

The article presents a rare observation of the treatment of intravascular tumor thrombosis of low-grade endometrial stromal uterine sarcoma, which was carried out at the A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center. A review of the literature on uterine sarcomas is presented. The patient's computed tomography scans are demonstrated, the stages of a complex operation are documented, which involved the removal of not only the main tumor focus, but also a tumor thrombus from the inferior vena cava, resection of the inferior vena cava, and iliac veins. Photographs with a description of morphological tumor specimens and data on the clinical course and treatment results of a patient with intravascular tumor thrombosis of low-grade endometrial stromal uterine sarcoma are presented.

Keywords: uterine sarcoma, intravascular tumor thrombosis, low-grade endometrial stromal uterine sarcoma, tumor thrombus, thrombectomy, cavotomy, atriotomy, extirpation of the uterus with appendages

For citation: Khatkov I.E., Valiev R.K., Nurberdyev M.B., Davydova I.Yu. Low-grade endometrial stromal uterine sarcoma with intravascular tumor thrombosis: a rare clinical case. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):132–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-132-141>

Саркомы матки относятся к редким видам злокачественных новообразований, составляют <1 % всех злокачественных опухолей женской половой системы и 25 % всех злокачественных новообразований тела матки. Саркомы матки относят к тому или иному виду в зависимости от их тканевого состава. Опухоли, состоящие из клеток, которые в норме присутствуют в органах женской половой сферы, могут включать гладкомышечные, стромальные клетки, клетки сосудов и нервов, фиброзную ткань. Это пример гомологичных, наиболее распространенных видов сарком. Другой, более редкий вид сарком, гетерологичный, содержит клетки, в норме не встречающиеся в тканях матки, например клетки поперечнополосатых мышц, костной и хрящевой ткани. Также существуют мезенхимальные опухоли, такие как лимфома и гранулоцитарная саркома, которые могут развиваться в различных органах и тканях организма, в том числе и в матке. К наиболее распространенным мезенхимальным опухолям матки относятся лейомиосаркома, эндометриальная саркома матки низкой и высокой степени злокачественности, недифференцированная саркома.

Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) низкой степени злокачественности составляет лишь 0,2 % всех злокачественных опухолей женской половой сферы и 10–15 % всех случаев сарком матки [1]. Заболевают, как правило, молодые женщины, средний возрастной диапазон составляет 42–58 лет.

Макроскопическая картина данного вида опухоли характеризуется тем, что ЭСС низкой степени злокачественности может расти в виде солитарного, чаще интрамурального узла и несколько напоминать лейомиому. Однако данная опухоль обладает инфильтративным ростом и может распространяться до серозной оболочки у 50 % больных. В отличие от лейомиомы, ЭСС низкой степени злокачественности более мягкой консистенции, на разрезе желтого или желто-коричневого цвета, иногда с участками кистозной и миксоидной дегенерации, некроза и кровоизлияний. У 30 % больных обнаруживается местное распространение опухоли за пределы матки, чаще на широкие связки, придатки матки. Как правило, в большинстве случаев ЭСС низкой степени злокачественности характеризуется низкой митотической активностью. В ряде случаев встречается 10 и более митозов на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа.

Установить диагноз ЭСС низкой степени злокачественности довольно непросто. Часто бывает невозможно отличить ЭСС низкой степени злокачественности от стромального узла, неопухоловой стромальной пролиферации или клеточной лейомиомы, особенно в биоптате или соскобе из полости матки.

Клиническая картина ЭСС низкой степени злокачественности отличается торпидным течением. После удаления матки может развиваться рецидив в малом

тазу через несколько лет, однако для данного вида опухоли характерны и поздние рецидивы — через 15–20 лет. Несмотря на вялый характер течения заболевания, рецидив возникает довольно часто — у 1 из 2 или 3 больных. Кроме того, при ЭСС низкой степени злокачественности могут наблюдаться гематогенные метастазы, чаще в легких. Даже при I стадии заболевания метастазы в легких встречаются у 10 % больных [2, 3].

Наиболее эффективным методом лечения ЭСС низкой степени злокачественности является хирургический, оптимальный объем хирургического лечения — пангистерэктомия. Адювантная химиотерапия, лучевая и гормональная терапия не продемонстрировали преимущества в выживаемости [4]. Тем не менее при местно-распространенном процессе и наличии отдаленных метастазов возможно проведение лучевой и гормональной терапии ингибиторами ароматазы, антиэстрогенами, медроксипрогестероном (в зависимости от характера рецепторов в опухолевой ткани), поскольку опухоль, как правило, содержит рецепторы к стероидным гормонам. Химиотерапия у данной категории больных малоэффективна, так как опухоль имеет высокую степень дифференцировки.

Выживаемость зависит от стадии опухолевого процесса и может варьировать от 67 до 100 %. Рецидивы и метастазы, как правило, также протекают торпидно, не распространяясь длительное время на окружающие органы и ткани без отдаленного метастазирования. Лечение рецидивов и метастазов заключается в их хирургическом удалении и может быть вполне эффективным. При рецидиве и метастазах ЭСС низкой степени злокачественности может быть рекомендована лучевая и гормональная терапия.

Наиболее интересным аспектом поведения ЭСС низкой степени злокачественности является ее способность проникать в сосуды, разрастаться в них, распространяться вдоль сосуда на большом протяжении и приводить к образованию опухолевого тромба [5]. Подобная ситуация приводит к высокому риску внезапной смерти от легочной эмболии. Случаев с внутрисосудистым распространением ЭСС низкой степени злокачественности описано крайне мало. В литературе можно встретить лишь единичные публикации об интересных и уникальных случаях внутрисосудистого опухолевого тромбоза у больных с ЭСС матки низкой степени злокачественности, в которых представлены тактика хирургического лечения и эффективность операции даже в случаях обширного опухолевого поражения сосудов. Авторы подчеркивают важность и необходимость хирургического вмешательства у пациенток со столь грозным и редким осложнением [6].

Так, был представлен случай 59-летней пациентки, страдающей ЭСС низкой степени злокачественности, у которой наблюдалось расширение подвздошной и поллой вены в связи с наличием в них опухолевого тромба.

Пациентке провели экзентерацию таза, тромбэктомия, установили колостому. После проведения тазовой экзентерации тромб частично был удален сначала в нижней полой вене (НПВ), затем было завершено удаление всего тромба в правой общей подвздошной вене с последующей ангиопластикой и ушиванием вены. В результате выполнена полная циторедукция. Продолжительность операции составила 290 мин, кровопотеря — 430 мл. Авторы сделали вывод о том, что у пациенток с ЭСС низкой степени злокачественности циторедукция является оправданным методом лечения даже при распространенной стадии заболевания [7].

В зарубежных публикациях мы встретили сообщения о 19 случаях ЭСС низкой степени злокачественности с внутрисосудистым опухолевым тромбозом. Средний возраст больных составил 47 лет. У всех 19 пациенток определялись опухоль в брюшной полости и опухолевый тромб в НПВ. Распространенная стадия заболевания наблюдалась у 5 пациенток, и 14 больных были с обширным рецидивом заболевания. Любопытно, что у 7 больных имелись отдаленные метастазы. У 6 пациенток опухоль инфильтрировала мочевой пузырь, ректосигмоидный отдел толстой кишки или инфраренальную часть аорты. У 9 пациенток тромб распространялся в правые отделы сердца: у 4 — в правое предсердие, у 3 — в правый желудочек и у 2 — в легочную артерию.

Тромбэктомия выполнялась посредством каватомии или атриотомии с переводом пациентки на аппарат искусственного кровообращения. Радикальную операцию удалось провести в 10 случаях. Обращает на себя внимание тот факт, что периоперационной смертности не наблюдалось, и число осложнений было крайне низким.

Прослеженность составила 2–3 года. У 9 пациенток за отмеченный период рецидива заболевания не наблюдалось, у 1 пациентки развился локальный рецидив, протекающий бессимптомно [8].

В настоящей статье мы представляем собственное наблюдение распространенного опухолевого тромбоза в НПВ и ее притоках у больной с ЭСС низкой степени злокачественности и некоторые особенности операции.

Клинический случай

Пациентка Т., 39 лет, стала предъявлять жалобы на боли и отек в левой нижней конечности в январе 2024 г. Была экстренно госпитализирована с предположительным диагнозом «паховая грыжа». При обследовании выявлена анемия тяжелой степени (уровень гемоглобина — 53 г/л), проводилась гемотрансфузия.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием: из тела матки, с распространением вверх, до уровня позвонка L4, исходит массивное многоузловое объемное новообразование неправильно-округлой формы, общими размерами 18,5 × 10,0 × 16,5 см,

с неровными, бугристыми контурами, с центральной зоной некроза, с гиперинтенсивным сигналом на диффузионно-взвешенных изображениях, ограничением диффузии на ADC-карте. Петли толстой и тонкой кишки распластаны над новообразованием. Яичники: правый на фоне конгломератов узловых новообразований не дифференцируется, левый максимально оттеснен вверх и в сторону, с кистозным новообразованием 2,2 × 2,0 см. Заключение: объемное новообразование матки, новообразования по тазовой брюшине, по забрюшинному пространству справа, картина характерна для саркомы тела матки. Фолликулярная киста левого яичника (рис. 1).

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей: справа поверхностные глубокие вены бедра голени не расширены, сжимаемы при компрессии. Слева в просвете наружной подвздошной вены, в общей бедренной вене, поверхностной бедренной вене, большой подкожной вене, в тibiоперонеальном стволе наблюдаются окклюзивно-пристеночные тяжистые тромботические массы без флотации.

Пациентке проводилась антикоагулянтная терапия. После лечения при повторном ультразвуковом исследовании нижних конечностей тромбоза в венах нижних конечностей не наблюдалось. После лечения прошло время, и больной была выполнена компьютерная томография.

При компьютерной томографии с контрастированием брюшной полости, малого таза, органов грудной клетки выявлено значительно увеличенное тело матки в виде крупнобугристого гиперваскулярного образования размерами 122 × 102 × 140 мм, с неоднородным накоплением контрастного препарата и гиподенсными участками. Образование интимно прилежит к общей, наружной и внутренней подвздошным артериям справа. Отмечается опухолевый тромб, исходящий из матки в правую маточную вену, далее тромб распространяется во внутреннюю подвздошную и общую подвздошную вену справа, в НПВ с полным отсутствием кровотока по НПВ и максимальным диаметром тромба до 49 мм. Проксимальная часть тромба достигает места впадения печеночных вен, наблюдается пролабирование тромба в левую почечную вену. Также отмечается отдельный опухолевый тромб до 34 мм в правой яичниковой вене, который сливается с тромбом НПВ в месте ее впадения. Наблюдаются выраженные венозные коллатерали в передней брюшной стенке (рис. 1–3).

В левых придатках определяется кистозное новообразование размером 33 мм. Печень не изменена. Селезенка увеличена, размером 125 × 66 × 143 мм. Лоханка и мочеточник справа расширены до 18 и 11 мм соответственно.

Заключение: картина крупнобугристого образования тела матки с формированием множественных опухолевых конгломератов по ходу контуров образования матки, общей, внутренней подвздошной вены справа, по ходу



Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением (фронтальная плоскость). Опухолевый тромб отмечен стрелкой
Fig. 1. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (frontal plane). Tumor thrombus is marked with an arrow



Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением (сагиттальная плоскость). Опухолевый тромб отмечен стрелкой
Fig. 2. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (sagittal plane). Tumor thrombus is marked with an arrow

правой яичниковой вены, НПВ с прорастанием и тромбированием их просветов, с множественными венозными коллатералями в малом тазу, по ходу передней брюшной стенки с уретеропиелозктазией справа, незначительный выпот. В легких — поствоспалительные изменения.



Рис. 3. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением (горизонтальная плоскость). Опухолевый тромб отмечен стрелкой
Fig. 3. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (horizontal plane). Tumor thrombus is marked with an arrow

При гистологическом исследовании пайпель-биоптата эндометрия — морфологическая картина ЭСС. Выполненное в дальнейшем выскабливание полости матки при гистологическом исследовании не выявило атипичных клеток в эндометрии.

Эхокардиография: нарушений локальной и глобальной сократимости левого желудочка не выявлено, фракция выброса по Симпсону 60 %. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Регургитация на клапанах гемодинамически незначимая. Камеры сердца не расширены. Признаков легочной гипертензии и жидкости в полости перикарда не выявлено.

После проведения курса эффективной антикоагулянтной терапии пациентка была госпитализирована в Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова, где ей была выполнена операция в объеме экстирпации матки с придатками, удаления опухолевого тромба из НПВ, резекции инфраренального отдела НПВ, правых подвздошных вен.

При операции выявлено отсутствие асцита, диссеминации по брюшине, метастазов в печени. Матка увеличена до 25 см, с множественными узлами. В правой гонадной вене определяется плотный опухолевый тромб, который сливается с опухолевым тромбом НПВ. Верхний край опухолевого тромба достигает места впадения печеночных вен. Толщина тромба в наибольшем измерении до 5–6 см. Тромб в НПВ распространяется в левую почечную вену на 2 см, в правую общую подвздошную вену, во внутреннюю подвздошную вену, инфильтрирует маточную вену. Также по левой стенке таза определяются множественные сливные узлы, которые инфильтрируют брюшину мочевого пузыря, левую стенку таза до костных структур, левый мочеточник проходит между узлами (проксимальнее расширен, дистальнее — спавшийся) (рис. 4). Отмечается выраженное компенсаторное расширение вен передней брюшной стенки,

с формированием множественных кава-кавальных анастомозов.

После мобилизации кишки и сосудов выявлено, что головка опухолевого тромба почти достигает места впадения печеночных вен. Мобилизована правая доля печени, перевязаны короткие печеночные вены. НПВ выделена на всем протяжении с перевязкой варикозно расширенных люмбальных вен, в ретропеченочном отделе у места впадения печеночных вен взята на турникет (рис. 5, 6). При этом выделены обе почечные вены и взяты на турникеты.

В случае врастания тромба в стенку НПВ планировалась резекция инфра- и супраренального отдела НПВ без восстановления. Длительное отсутствие кровотока по НПВ позволяет безопасно выполнить ее резекцию даже в супраренальном отделе за счет развития коллатералей.

На почечные вены наложены зажимы. Нижняя полая вена на 5 мм ниже впадения печеночных вен отжата зажимом Сатинского. Линейным разрезом вскрыта НПВ в супраренальном отделе, выявлено, что врастание тромба в интиму отсутствует, головка тромба вывихнута до места впадения почечных вен (рис. 7).

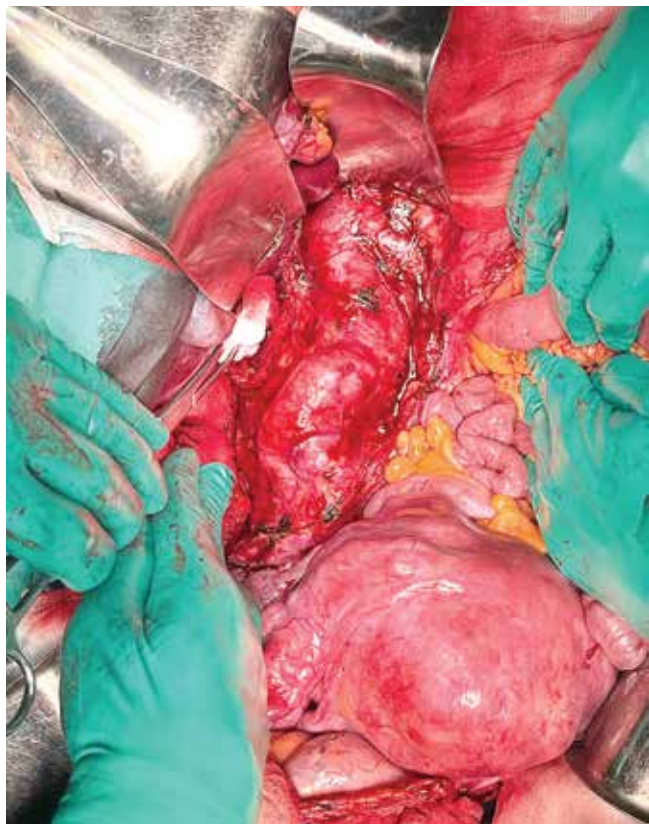


Рис. 4. Интраоперационно: увеличенная матка, опухолевый тромб в гонадной вене, нижней полой вене, множественные сливные опухолевые узлы по брюшине

Fig. 4. Intraoperatively: enlarged uterus, tumor thrombus in the gonadal vein, inferior vena cava, multiple confluent tumor nodes along the peritoneum



Рис. 5. Интраоперационно: компенсаторное расширение вен передней брюшной стенки, с формированием множественных кава-кавальных анастомозов

Fig. 5. Intraoperative: compensatory expansion of the veins of the anterior abdominal wall, with the formation of multiple cava-caval anastomoses

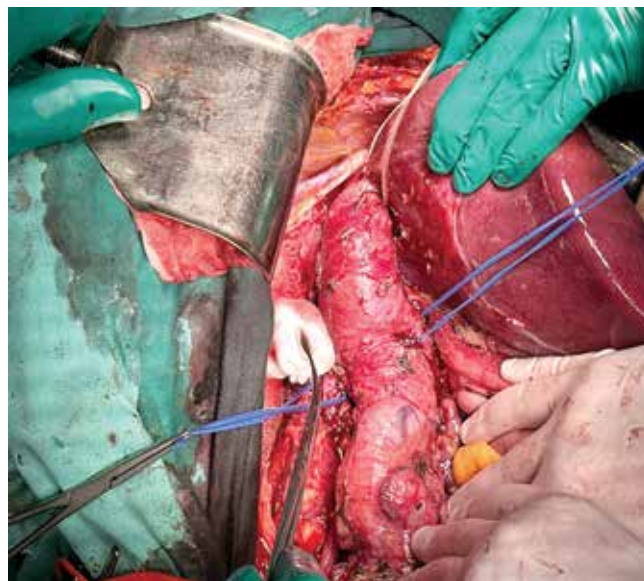


Рис. 6. Ход операции: нижняя полая вена выделена на всем протяжении с перевязкой варикозно расширенных люмбальных вен, в ретропеченочном отделе у места впадения печеночных вен взята на турникет

Fig. 6. The course of the operation: the inferior vena cava is isolated along its entire length with ligation of the varicose lumbar veins, in the retrohepatic section at the place where the hepatic veins enter, it is taken onto a tourniquet

Тромб, пролабирующий левую почечную вену, вывихнут, смещен к НПВ. Передняя стенка НПВ ушита до инфраренального отдела. Далее в инфраренальном отделе НПВ пересечена в поперечном направлении, ушита (рис. 8, 9).

Восстановлен отток по почечным венам в НПВ. Выделена спаившаяся левая общая подвздошная вена, кровотоков не определяется. У места слияния общих подвздошных вен



Рис. 7. Ход операции: линейным разрезом вскрыта нижняя полая вена в супраренальном отделе, выявлено, что вращение тромба в интиму отсутствует, головка тромба вывихнута до места впадения почечных вен
Fig. 7. The course of the operation: the inferior vena cava in the suprarenal section is opened with a linear incision, it is revealed that there was no thrombus ingrowth into the intima, the head of the thrombus is dislocated to the point where the renal veins enter



Рис. 8. Ход операции: тромб, пролабирующий левую почечную вену, вывихнут, смещен к нижней полой вене. Передняя стенка нижней полой вены ушита до инфраренального отдела. Далее в инфраренальном отделе нижняя полая вена пересечена в поперечном направлении, ушита
Fig. 8. The course of the operation: the thrombus prolapsing the left renal vein is dislocated and displaced toward the inferior vena cava. The anterior wall of the inferior vena cava is sutured to the infrarenal section. Further, in the infrarenal section, the inferior vena cava is transected in the transverse direction, sutured

левая подвздошная вена перевязана, пересечена. Кровоток в правой наружной подвздошной вене не определяется, она перевязана, пересечена у места впадения внутренней подвздошной вены. Выделен правый мочеточник на всем протяжении, при этом вскрыта задняя стенка мочевого пузыря за счет плотной опухолевой воспалительной инфильтрации на участке до 3 см. Выделены правая общая подвздошная вена, внутренняя подвздошная вена с тромбом до вен II порядка. Препарат, состоящий из опухолево измененной матки, правой гонадной вены с тромбом, тромба из маточной вены, внутренней подвздошной вены, общей подвздошной вены и НПВ инфраренального отдела с тромбом, удален единым блоком (рис. 10–12).

Длительность операции составила 8 ч 25 мин, кровопотеря — 1,5 л. Основная потеря крови произошла на этапе удаления нижнего полюса опухоли из малого таза.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений.

Макроскопическая картина удаленной опухоли: матка крупнобугристая, с плотными узлами, исходящими из нее и распространяющимися в малый таз. На разрезе в полости матки — солидная опухоль, выполняющая всю полость матки, напоминающая по структуре лейомиому. Опухоль плотная, желтоватого цвета, прорастает миометрий на всем протяжении (рис. 13). На разрезе резецированная часть НПВ выполнена опухолевым плотным неподвижным тромбом желтоватого цвета, выполняющим весь просвет вены и врастающим в стенку (см. рис. 13).

Макроскопическое описание препарата: тело матки деформировано за счет крупной опухоли, исходящей преимущественно из правой части тела, прорастающей широкую связку и параметрий справа, и врастающей в крупную НПВ. На разрезе опухоль тела матки в виде сливающихся белых волокнистых узлов, общими

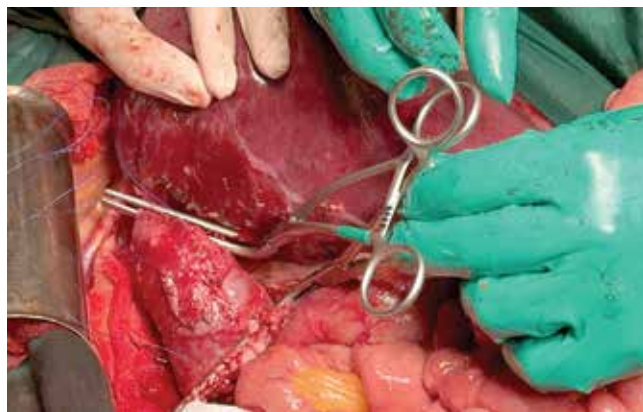


Рис. 9. Ход операции: в инфраренальном отделе нижняя полая вена пересечена в поперечном направлении, ушита
Fig. 9. The course of the operation: in the infrarenal section, the inferior vena cava is crossed transversely and sutured



Рис. 10. Ход операции: восстановлен отток по почечным венам в нижнюю полую вену. Выделена спавшаяся левая общая подвздошная вена, кровоток не определяется

Fig. 10. The course of the operation: outflow through the renal veins into the inferior vena cava is restored. The collapsed left common iliac vein is isolated, blood flow is not determined



Рис. 11. Ход операции: препарат, состоящий из опухолево измененной матки, правой гонадной вены с тромбом, тромба из маточной вены, внутренней подвздошной вены, общей подвздошной вены и нижней полую вены инфраренального отдела с тромбом, удален единым блоком

Fig. 11. The course of the operation: the specimen, consisting of the tumor-altered uterus, the right gonadal vein with a thrombus, a thrombus from the uterine vein, the internal iliac vein, the common iliac vein and the inferior vena cava of the infrarenal section with a thrombus, is removed as a single block



Рис. 12. Макропрепарат: опухолево измененная матка, правая гонадная вена с тромбом, тромб из маточной вены, внутренней подвздошной вены, общей подвздошной вены и нижней полую вены инфраренального отдела

Fig. 12. Macroscopic specimen: tumor-altered uterus, right gonadal vein with thrombus, thrombus from uterine vein, internal iliac vein, common iliac vein and inferior vena cava of infrarenal section



Рис. 13. На разрезе — резецированная часть нижней полую вены

Fig. 13. The section shows the resected part of the inferior vena cava

размерами 15,0 × 10,0 × 10,0 см. Экстраорганный компонент опухоли в виде узлов, часть из них — серые волокнистые, часть — серые мягкие с участками кровоизлияний; общие размеры внеорганного компонента опухоли — 20,0 × 17,0 × 10,0 см.

Плановое гистологическое заключение: обнаружены фрагменты опухоли тела матки, представленной мелкими веретеновидными клетками, напоминающими строму эндометрия стадии пролиферации, со слабо полиморфными ядрами, с единичными митотическими фигурами (до 1 митоза на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа). По периферии опухоли определяется повышенное количество сосудов типа артериол, отмечаются пальцевидные распространения в миометрий, многоузловой характер роста опухоли. Определяется

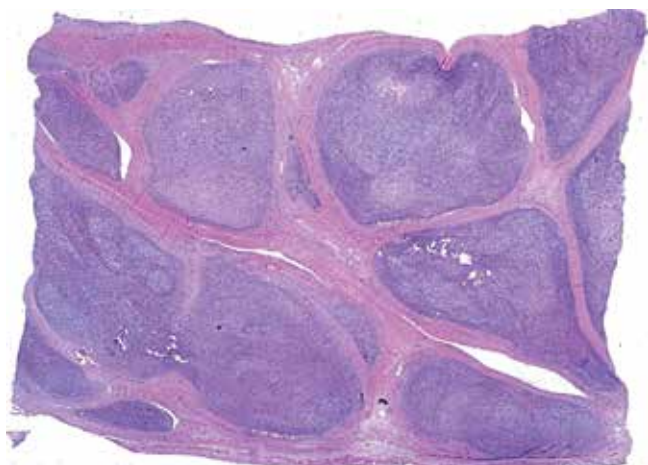


Рис. 14. Опухоль тела матки с многоузловым характером роста. Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 0,75$

Fig. 14. Tumor of the uterine body with a multinodular growth pattern. Hematoxylin and eosin staining, $\times 0.75$

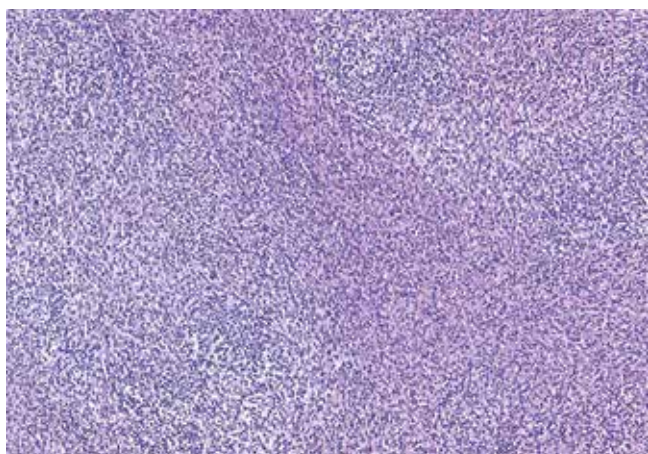


Рис. 15. Опухоль представлена мелкими веретеновидными клетками, напоминающими строму эндометрия стадии пролиферации, со слабо полиморфными ядрами, с единичными митотическими фигурами (до 1 митоза на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа). Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 15. The tumor is represented by small spindle-shaped cells resembling endometrial stroma in the proliferative stage, with weakly polymorphic nuclei, with single mitotic figures (up to 1 mitosis per 10 fields of view of a high-power microscope). Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$

распространенная лимфоваскулярная инвазия. Очагов некроза опухолевой ткани не выявлено, определяются крупные участки отека и нарушения кровообращения (рис. 14–16). Опухоль врастает в широкую связку и параметрий справа (см. рис. 16), прорастает в крупные венозные сосуды, распространяясь на НПВ (рис. 17). Яичники и маточные трубы не изменены.

Заключение: морфологическая картина ЭСС низкой степени злокачественности.

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона, циклин D1, SMA, H-кальдесмон, десмин,

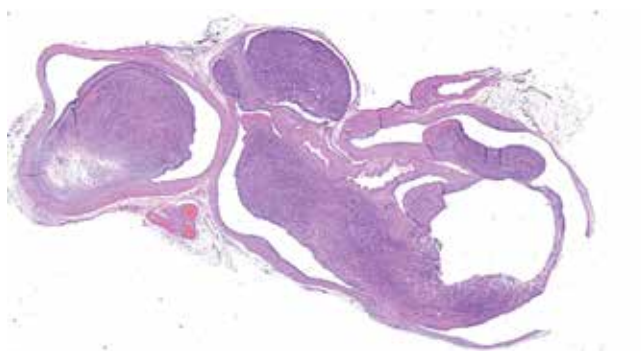


Рис. 16. Распространенная лимфоваскулярная инвазия; очагов некроза опухолевой ткани нет, определяются крупные участки отека и нарушения кровообращения. Опухоль врастает в широкую связку и параметрий справа. Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 0,75$

Fig. 16. Widespread lymphovascular invasion; no foci of tumor tissue necrosis, large areas of edema and circulatory disorders are determined. The tumor grows into the broad ligament and parametrium on the right. Hematoxylin and eosin staining, $\times 0.75$

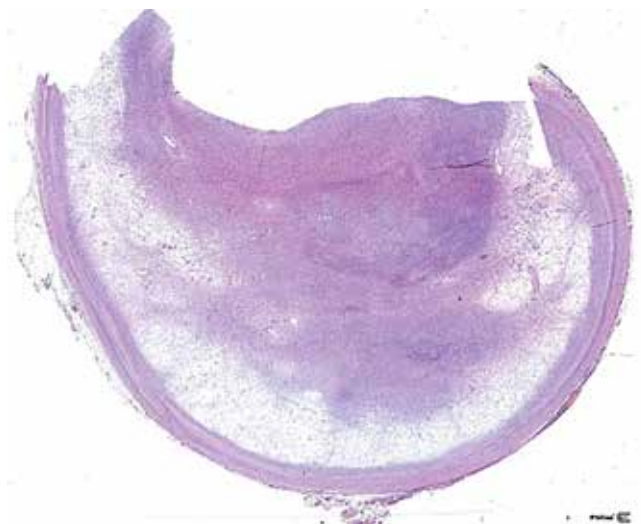


Рис. 17. Опухоль прорастает в крупные венозные сосуды, распространяясь на нижнюю полую вену. Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 0,75$

Fig. 17. The tumor grows into large venous vessels, spreading to the inferior vena cava. Hematoxylin and eosin staining, $\times 0.75$

CD10, p53 демонстрирует ядерное окрашивание разной степени интенсивности в части клеток («дикий» тип экспрессии); ERG маркирует многочисленные сосуды; реакция с подопланином сомнительная. Индекс пролиферативной активности Ki-67 — около 7 %.

Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют ЭСС низкой степени злокачественности с выраженной гладкомышечной дифференцировкой. Особенностью случая является диффузная экспрессия циклина D1 в опухоли (рис. 18, 19).

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после операции. После ее полного восстановления и получения результатов гистологического

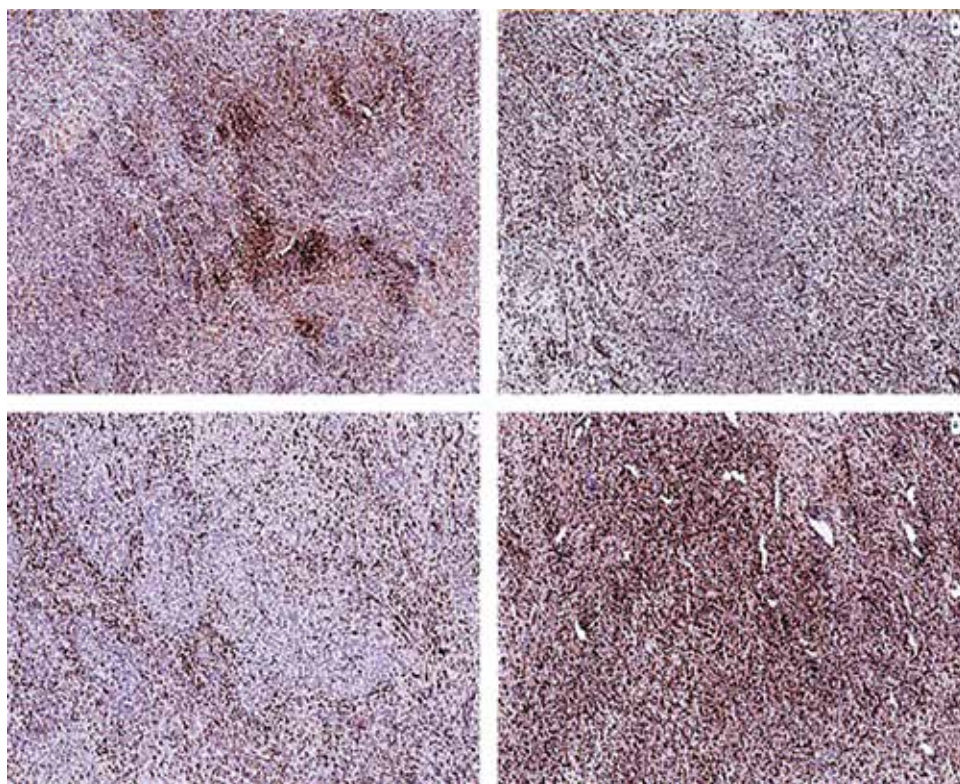


Рис. 18. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD10, $\times 5$. Опухолевые клетки экспрессируют CD10 – отмечается умеренное и выраженное фокальное цитоплазматическое окрашивание

Fig. 18. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD10, $\times 5$. Tumor cells express CD10 – moderate and pronounced focal cytoplasmic staining is noted

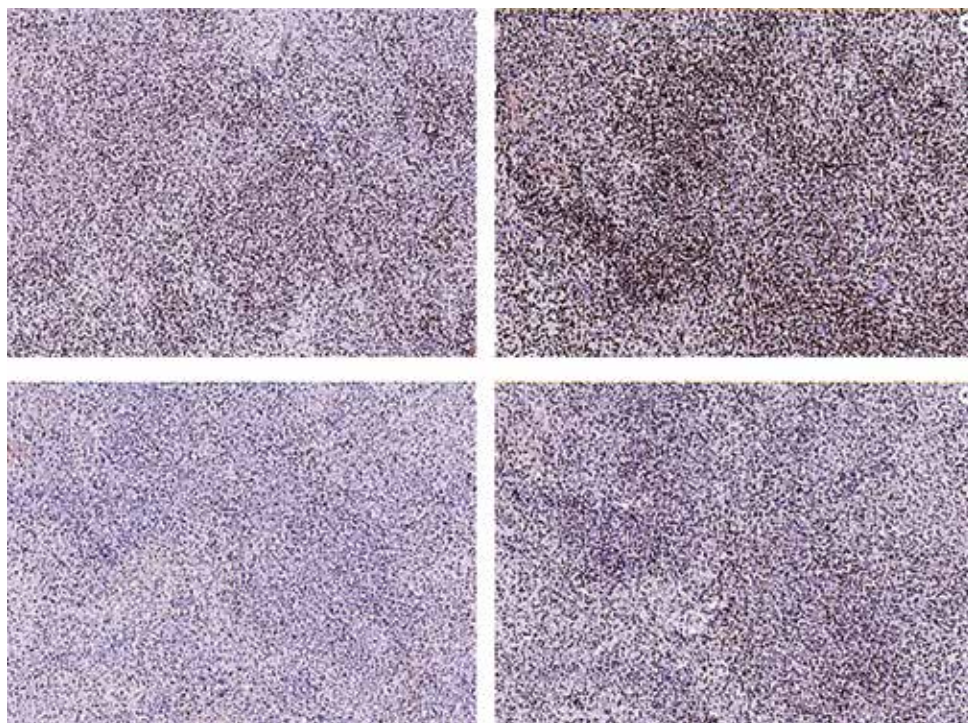


Рис. 19. Иммуногистохимическая реакция с антителами к H-кальдесмону, $\times 5$. Опухолевые клетки экспрессируют H-кальдесмон – отмечается умеренное диффузное цитоплазматическое окрашивание

Fig. 19. Immunohistochemical reaction with antibodies to H-caldesmon, $\times 5$. Tumor cells express H-caldesmon – moderate diffuse cytoplasmic staining is noted

и иммуногистохимического исследований проведен консилиум, назначена терапия ингибиторами ароматазы.

Пациентка принимает летрозол 2,5 мг/сут ежедневно. Наблюдается в течение 5 мес.

Таким образом, можно заключить, что ЭСС низкой степени злокачественности с внутрисосудистым опухолевым тромбозом является крайне редким заболеванием с небольшим числом представленных в мировой литературе наблюдений. Осложнение в виде внутрисосудистого опухолевого тромбоза характерно для данного вида новообразования и может привести к драматическому исходу заболевания. Единственным эффек-

тивным методом лечения данной категории больных является хирургический. Однако такие сложные, как правило, обширные и комбинированные объемы операций требуют присутствия высокопрофессиональных хирургов с большим опытом. Необходимо привлечение хирургов смежных областей, в том числе кардиохирургов. Также крайне важно сотрудничество с высокопрофессиональной службой анестезиологов-реаниматологов, без которой результат такой операции может оказаться не столь высоким. Следуя таким подходам, можно добиться успеха в выполняемом хирургическом лечении без осложнений и летальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савостикова М.В., Левченко Н.Е., Лактионов К.П. и др. Мезенхимальные опухоли тела матки. Онкогинекология 2014;(3):11–22.
Savostikova M.V., Levchenko N.E., Laktionov K.P. et al. Mesenchymal uterine tumors. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2014;(3):11–22. (In Russ.).
2. Bai H., Yang J., Cao D. et al. Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: A retrospective study of 153 cases. Gynecol Oncol 2014;132:654–60.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.032
3. Климашевский В.Ф., Туркевич Е.А. Морфологическая классификация сарком тела матки. Практическая онкология 2008;9(3):125–31.
Klimashevskiy V.F., Turkevich E.A. Morphological classification of uterine sarcomas. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2008;9(3):125–31. (In Russ.).
4. Horng H.C., Wen K.C., Wang P.H. et al. Uterine sarcoma part II – uterine endometrial stromal sarcoma: The TAG systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol 2016;55:472–9.
DOI: 10.1016/j.tjog.2016.04.034
5. Leath C.A., Huh W.K., Hyde J.Jr. et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol 2007;105:630–4.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.01.031
6. Thiel F.C., Halmen S. Low-grade endometrial stromal sarcoma – a review. Oncol Res Treat 2018;41:687–92.
7. Guijarro-Campillo A.R., Segarra Vidal B., Lago V. et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma with intravenous thrombus extension: A multidisciplinary surgical challenge. J Gynecol Oncol 2023;34(2):e21.
DOI: 10.3802/jgo.2023.34.e21
8. Renzulli P., Weimann R., Barras J.-P. et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma with inferior vena cava tumor thrombus and intracardiac extension: Radical resection may improve recurrence free survival. Surg Oncol 2009;18(1):57–64.
DOI: 10.1016/j.suronc.2008.07.003

Вклад авторов

И.Е. Хатков: анализ материала, выполнение операции, коррекция статьи;

Р.К. Валиев: сбор, анализ материала, выполнение операции, подготовка иллюстрации, коррекция статьи;

М.Б. Нурбердыев: сбор, анализ материала, выполнение операции, коррекция статьи;

И.Ю. Давыдова: сбор, анализ материала, подготовка иллюстрации, написание статьи.

Authors' contributions

I.E. Khatkov: analysis of material, performing the operation, correcting the article;

R.K. Valiev: collection, analysis of material, performing the operation, preparing the illustrations, correcting the article;

M.B. Nurberdyev: collection, analysis of material, performing the operation, correcting the article;

I.Yu. Davydova: collection, analysis of material, preparing the illustrations, writing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 14.10.2024. Принята к публикации: 17.11.2024. Опубликовано онлайн: 25.04.2025.

Article submitted: 14.10.2024. Accepted for publication: 17.11.2024. Published online: 25.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-142-146>

Комбинация лenvатиниба и пембролизумаба в качестве первой линии терапии распространенного рака эндометрия: клинический случай

Э.А. Хачатурян, Т.Г. Антонова, О.А. Стативко, И.А. Покатаев*Онкологический центр №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7***Контакты:** Элина Артуровна Хачатурян dr.elinaonco@mail.ru

Комбинация лenvатиниба и пембролизумаба стала первым нехимиотерапевтическим режимом лечения распространенного рака эндометрия в случаях, рефрактерных к стандартным методам терапии. Данный случай описывает эффективность и безопасность комбинации лenvатиниба и пембролизумаба при лечении 62-летней пациентки с эндометриодной карциномой тела матки, получившей терапию в первой линии комбинацией лenvатиниба и пембролизумаба при отсутствии дефицита системы репарации после адъювантной терапии. Эта комбинация открывает возможности увеличения продолжительности жизни у пациенток с раком эндометрия без дефицита системы репарации, получивших системную неоадъювантную или адъювантную терапию.

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

Для цитирования: Хачатурян Э.А., Антонова Т.Г., Стативко О.А., Покатаев И.А. Комбинация лenvатиниба и пембролизумаба в качестве первой линии терапии распространенного рака эндометрия: клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):142–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-142-146>

Lenvatinib in combination with pembrolizumab as first-line therapy for advanced endometrial cancer: clinical case

E.A. Khachatryan, T.G. Antonova, O.A. Stativko, I.A. Pokataev*Oncology Center No. 1, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia***Contacts:** Elina Arturovna Khachatryan dr.elinaonco@mail.ru

The combination of lenvatinib and pembrolizumab has emerged as the first non-chemo treatment for advanced endometrial cancer, particularly in cases refractory to standard therapies. This case describes the efficacy and safety of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of a 62-year-old patient with endometrioid adenocarcinoma who received first-line therapy with the combination of lenvatinib and pembrolizumab in the absence of repair system deficiency after adjuvant therapy. This combination offers the potential to extend survival in patients with mismatch repair proficient endometrial cancer who have received systemic neoadjuvant or adjuvant therapy.

Keywords: targeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, endometrial cancer, routine clinical practice

For citation: Khachatryan E.A., Antonova T.G., Stativko O.A., Pokataev I.A. Lenvatinib in combination with pembrolizumab as first-line therapy for advanced endometrial cancer: clinical case. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):142–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-142-146>

Рак эндометрия (РЭ) является значимой не только онкологической, но и социальной проблемой, демонстрируя рост числа случаев [1–3]. В структуре злокачественных заболеваний у женщин рак тела матки занимает 2-е место (8,0 % всей популяции) [4]. Пациентки, которым РЭ диагностирован на этапе метастатической болезни, имеют неблагоприятный прогноз, только у 18,4 % удается достичь 5-летней выживаемости [5].

Стандарты классификации и первой линии лечения РЭ долгое время оставались неизменными и включали комбинацию паклитаксела и карбоплатина, основываясь на результатах исследования GOG0209 [6].

Комбинация мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ ленватиниба и препарата анти-PD-1-антител пембролизумаба стала первой нехимиотерапевтической опцией лечения, преодолевшей потолок эффективности химиотерапии во второй линии терапии РЭ без дефицита системы репарации ДНК [7]. Фактически в рутинной практике она является стандартом второй линии противоопухолевой терапии в зависимости от статуса системы репарации ДНК [6]. В исследовании KEYNOTE-775 комбинация ленватиниба и пембролизумаба значимо увеличила выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость и частоту объективного ответа (ЧОО) в сравнении с химиотерапией по выбору врача [7]. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба была одобрена в России по данным исследования 111, где пациентки получали ее после 1 режима системной терапии в условиях как адъювантной терапии, так и первой линии лечения [8]. При этом сложилась устойчивая ситуация, когда большинство пациенток получали лечение комбинацией ленватиниба и пембролизумаба в условиях второй линии.

С учетом новой классификации РЭ [9] было инициировано исследование LEAP-001 по сравнению комбинации ленватиниб + пембролизумаб с комбинацией паклитаксел + карбоплатин в первой линии лечения распространенного РЭ [11]. При этом появление новых нехимиотерапевтических режимов практически не сказалось на клинической практике в России: ни один такой моно- или комбинаторный режим с достарлимабом, дурвалумабом или пембролизумабом не одобрен для лечения РЭ без дефицита системы репарации, и единственной возможностью остается лечение комбинацией ленватиниба и пембролизумаба. Одобрена к применению при РЭ комбинация ленватиниба и пембролизумаба может использоваться для лечения РЭ без дефицита системы репарации ДНК и в первой линии (при невозможности хирургического лечения и лучевой терапии), но при наличии в анамнезе системной терапии. Это представляется обоснованным, учитывая эволюцию опухоли [11] и ухудшение соматического статуса [12] пациентки, что ограни-

чивает использование комбинации ленватиниба и пембролизумаба, а значит, может ограничить и клиническую пользу для пациентки, лишив ее важнейшего — увеличения продолжительности жизни. Именно поэтому нам хотелось описанием данного клинического случая с приведенными комментариями продемонстрировать возможность терапии в первой линии лечения РЭ без дефицита системы репарации при предшествующей адъювантной системной терапии. Для иллюстративности мы добавили описания сложившихся стереотипов при лечении ленватинибом и пембролизумабом.

Клинический случай

62-летняя женщина в 2022 г. обратилась к гинекологу по поводу кровянистых выделений из влагалища.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование: визуализируется новообразование эндометрия с поражением левого яичника.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза от декабря 2022 г.: картина новообразования тела матки размерами до 23 × 49 мм, объемное солидное новообразование яичника до 18 мм в диаметре.

Выполнено раздельное диагностическое выскабливание, гистологически верифицирована эндометриоидная карцинома тела матки.

13.01.2023 выполнена пангистерэктомия матки с придатками.

Гистологическое исследование: эндометриоидная карцинома тела матки высокой степени дифференцировки (тип 1 по FIGO). L1V1Pn1R0.

Иммуногистохимическое исследование: опухоль микросателлитно стабильна (MSS), HER2/неу-отрицательна.

Стереотип 1. Своевременность диагностики дефицита системы репарации/наличия микросателлитной нестабильности.

С учетом возможностей, которые открывают практические рекомендации по лечению рака тела матки RUSSCO [13] в 2025 г., терапия ленватинибом и пембролизумабом после адъювантной терапии РЭ без дефицита системы репарации и комбинацией пембролизумаба и химиотерапии для лечения РЭ с дефицитом системы репарации может быть проведена уже в первой линии. А одновременное тестирование на статус системы репарации при наличии рецидива или прогрессирования заболевания несет риск задержки назначения терапии и выбора неоптимальных режимов. Именно поэтому выполнение тестирования на этапе первичной диагностики РЭ допускается клиническими рекомендациями по лечению РЭ Минздрава РФ в 2025 г. [14].

Вторым этапом выполнены стереотаксическая лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 35 Гр и брахитерапия в суммарной очаговой дозе 21 Гр.

В рамках адъювантной химиотерапии проведено 5 курсов химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5, цикл 21 день.

По данным компьютерной томографии от августа 2023 г. у пациентки отмечено прогрессирование заболевания: множественные депозиты в клетчатке большого сальника, в большом сальнике по передней брюшной стенке с признаками инвазии в нее до 35 мм, по капсуле печени кпереди от печеночного изгиба 46 × 36 мм. В легких множественные мелкокалиберные очаги с кавитацией до 7 мм.

Уровень СА-125 — 256 Ед/мл.

Стереотип 2. Повторяемость однотипных химиотерапевтических режимов.

Показано, что эффективность химиотерапевтических опций ограничена. Практические рекомендации RUSSCO уже в 2015 г. [13] прямо указывали на резистентность опухоли к химиотерапии при повторном ее назначении.

С учетом MSS-статуса и короткого безрецидивного промежутка после адъювантной химиотерапии рекомендовано проведение первой линии терапии по схеме: ленватиниб 20 мг ежедневно перорально, пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 21 день с 21.08.2023.

Стереотип 3. Новые нехимиотерапевтические режимы эффективны у молодых пациенток.

Эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба описана в исследованиях, где максимальный возраст пациентки составлял 87 лет, но ее функциональный статус по шкале ECOG был 0–1 [7, 10]. Поэтому мы можем экстраполировать данные исследований именно на пациенток с сохранным функциональным статусом, а не исходя из их паспортного возраста. Это требует назначения терапии ленватинибом и пембролизумабом у пациенток, сохраненных соматически, до ухудшения их функционального статуса.

На фоне противоопухолевой терапии у пациентки отмечено снижение уровня онкомаркера (надир СА-125 — 32 Ед/мл).

Контрольное обследование от ноября 2024 г.: полный регресс мелких очагов в легких, уменьшение размеров очага по капсуле печени до 35 мм в диаметре, уменьшение размеров очага по брюшине до 29 мм, мелкие очаги в мягких тканях брюшной стенки до 8 мм без динамики.

По данным шкалы оценки ответа опухоли RECIST 1.1 у пациентки сохраняется частичный ответ в течение 1,5 года.

Стереотип 4. Невозможно ни на одном этапе лечения выделить подгруппу пациенток, которые бы получили максимальную клиническую пользу, поэтому выбор пациентки можно осуществлять исходя из неклинических критериев.

Показано, что для ленватиниба и пембролизумаба как во второй, так и в первой линии (при наличии

адъювантной системной терапии в анамнезе) клиническая польза (ВБП, общая выживаемость) коррелирует с наличием объективного ответа [10, 15]. Фактически это означает, что имеется понятный, но доступный уже во время лечения критерий эффективности терапии — объективный ответ. При этом время до его регистрации составляло около 2 мес, для рутинной практики — при первой рентгенологической оценке [10].

Несмотря на то что в рандомизированных контролируемых исследованиях практически у 70 % пациентов развивались нежелательные явления [10] (самыми частыми были артериальная гипертензия, протеинурия, диарея и артралгия), пациентка переносила лечение без нежелательных явлений, редукций доз не требовалось.

Стереотип 5. Нежелательные явления — непреодолимый барьер в лечении РЭ ленватинибом и пембролизумабом.

Показано, что распространенность нежелательных явлений всех степеней может достигать 90 % [7, 10], при этом все данные по эффективности получены именно в таких условиях, а средняя доза составила около 14 мг [7]. Это косвенно подтверждает, что управление нежелательными явлениями с сохранением противоопухолевой терапии увеличивает в первую очередь продолжительность жизни, при этом в исследовании KEYNOTE-775 качество жизни у пациенток, получавших химиотерапию или иммунотаргетную терапию, оказалось сопоставимым [7].

Несмотря на обнаружение множества молекулярно-биологических подтипов опухоли, клиническая онкология все еще ограничена не только в терапевтических, но и в диагностических ресурсах [8]. Лишь 10 % пациенток на этапе начала терапии выполняют исследование системы репарации ДНК, отсутствуют валидированные системы определения экспрессии HER2/neu, p53 [16].

Несмотря на многообразие гистологических подтипов РЭ, вне зависимости от прогнозов комбинация ленватиниба и пембролизумаба является стандартом второй линии лечения на основании исследования KEYNOTE-146 [17]. ЧОО поддерживалась на уровне 36,2 % в MSS/pMMR-популяции на 24-й неделе терапии. К дате обновленного анализа ЧОО поддерживалась на уровне 37,2 %, а медиана ВБП составила 7,4 мес. В исследовании III фазы 309/KEYNOTE-775 эффективность и безопасность терапии ленватинибом и пембролизумабом сравнивались с таковыми терапии по выбору врача (доксорубицин и паклитаксел) [7]. ЧОО в MSS/pMMR-популяции составила 30,3 %, медиана ВБП — 6,6 мес. Данные исследования LEAP-001 эффективности и безопасности лечения ленватинибом и пембролизумабом в первой линии после неоадъювантной или адъювантной системной терапии подтвердили клиническую эффективность терапии

ленватинибом и пембролизумабом в исследовании 309/KEYNOTE-775 [7, 10]. По данным исследований LEAP-001 и 309/KEYNOTE-775, при лечении РЭ без дефицита системы репарации в первой линии после неоадьювантной или адьювантной системной терапии ЧОО составила 61 и 43 %, медиана ВБП — 16,6 и 8,3 мес, медиана общей выживаемости — 34,2 и 21,1 мес в группе ленватиниба и пембролизумаба и группе химиотерапии соответственно [7, 10]. При косвенном сравнении данных по эффективности

в первой и второй линиях лечения обращает на себя внимание рост ЧОО в 2 раза — до 61 % в первой линии и 30,3 % во второй, а также медианы ВБП — до 16,6 мес в первой линии и 6,6 мес во второй [10, 15].

С учетом клинически и статистически значимых данных исследования LEAP-001 использование комбинации пембролизумаба и ленватиниба в качестве первой линии лечения РЭ целесообразно у пациенток с прогрессированием заболевания на фоне или после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R. et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
2. Zhang S., Gong T.T., Liu F.H. et al. Global, regional, and national burden of endometrial cancer, 1990–2017: Results from the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front Oncol* 2019;9:1440. DOI: 10.3389/fonc.2019.01440
3. Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F., Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:354–61. DOI: 10.1093/jnci/djx214
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.А. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, O.A. Shakhzadova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena — filial FGBU "Natsionalnyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
5. SEER Register. Uterine Cancer — Cancer Stat Facts. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
6. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и саркомы матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;(13):263–79. (In Russ.). Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine body cancer and uterine sarcomas. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*, chast 1. *Zlokachestvennyye opukholi* = Practical Recommendations RUSSCO, Part 1. Malignant Tumors 2023;(13):263–79. (In Russ.).
7. 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
8. Румянцев А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):119–26. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126 Rumyantsev A.A. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2022;18(2):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126
9. Leon-Castillo A., De Boer S.M., Powell M.E. et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3388–97. DOI: 10.1200/JCO.20.00549
10. Marth C., Moore R.G., Bidziński M. et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for advanced endometrial cancer: A randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol* 2024;43(9). DOI: 10.1200/JCO-24-01326
11. Madan E., Palma A.M., Vudatha V. et al. Cell competition in carcinogenesis. *Cancer Res* 2022;82(24):4487–96. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-2217
12. Tyulyandina A., Kedrova A., Graft N. et al. Effectiveness and safety of lenvatinib and pembrolizumab (LenPem) therapy for endometrial cancer (EC): Results from a Russian multicenter database. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(Suppl):A123, A124. Available at: https://ijgc.bmj.com/content/31/Suppl_3/A123.3.
13. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Рак тела матки и саркомы матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):165–88. Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Uterine body cancer and uterine sarcomas. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*, chast 1.2. *Zlokachestvennyye opukholi* = Practical Recommendations RUSSCO, Part 1.2. Malignant Tumors 2024;14(3s2):165–88. (In Russ.).
14. Клинические рекомендации «Рак тела матки и саркомы матки». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. Clinical guidelines “Uterine body cancer and uterine sarcomas”. Ministry of Health of Russia, 2025. (In Russ.).
15. Makker V., Lorusso D., Moore R. et al. Characterization of tumor response with lenvatinib plus pembrolizumab in study 309/KEYNOTE-775. 2023 Annual Meeting on Women's Cancer, March 25–28, Tampa, Florida. Poster of abstract #518.
16. Prendergast E.N., Holman L.L., Liu A.Y. et al. Comprehensive genomic profiling of recurrent endometrial cancer: Implications for selection of systemic therapy. *Gynecol Oncol* 2019;154:461–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.06.016
17. Makker V., Aghajanian C., Cohn A.L. et al. A phase Ib/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update. *J Clin Oncol* 2023;41(5):974–9. DOI: 10.1200/JCO.22.01021

Вклад авторов

Э.А. Хачатурян: разработка концепции статьи, подбор клинического случая, сбор клинического материала и его анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание, оформление и редактирование статьи;

Т.Г. Антонова, О.А. Стативко, И.А. Покатаев: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.A. Khachaturyan: developing the article concept, selection of a clinical case, collecting of clinical material and its analysis, review of publications on the topic of the article, writing, designing and editing the article;

T.G. Antonova, O.A. Stativko, I.A. Pokataev: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

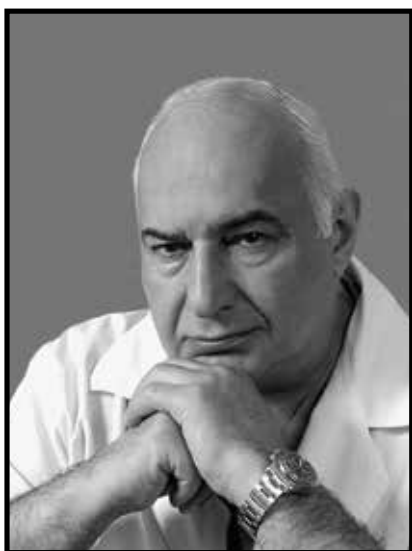
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.

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.



Памяти выдающегося врача и ученого Михаила Ивановича Давыдова

8 февраля 2025 г. на 78-м году жизни после тяжелой продолжительной болезни скончался выдающийся советский и российский ученый, хирург-онколог, профессор, академик РАН и РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, главный онколог медицинского центра Управления делами Президента РФ, заведующий кафедрой онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член Европейского и Американского общества хирургов, Международного общества хирургов Михаил Иванович Давыдов.

Михаил Иванович родился 11 октября 1947 г. в Конотопе (Сумская область). Окончив Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, он связал свою жизнь с онкологией, став не только виртуозным хирургом-онкологом, но и настоящим светилом в области медицины. Михаил Иванович ставил высокие цели и всегда достигал их. Его карьера отмечена множеством достижений: он был директором Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, академиком Российской академии наук и президентом Российской академии медицинских наук.

М.И. Давыдов был не просто ученым, а человеком, который искренне заботился о жизни и здоровье своих пациентов. Его научная деятельность была направлена на разработку новых методов лечения, которые спасли жизни тысяч людей. Он разработал уникальные методики, которые изменили подход к хирургическому лечению рака легкого, пищевода, желудка, и первым в онкохи-

рургии стал проводить операции с пластикой полой вены, легочной артерии, аорты.

Михаил Иванович был не только выдающимся специалистом, но и мудрым наставником для многих молодых врачей. Под его руководством защищено более 70 докторских и 100 кандидатских диссертаций. Он щедро делился своими знаниями и опытом, вдохновляя новое поколение врачей на достижения в области онкологии.

Его награды и звания, включая орден «За заслуги перед Отечеством» и Премию им. А.Н. Бакулева, свидетельствуют о его выдающемся вкладе в развитие медицины. Но для многих из нас он был не только ученым, но и человеком с большим сердцем, который всегда был готов прийти на помощь.

Михаил Иванович Давыдов навсегда останется в нашей памяти как выдающийся ученый, преданный своему делу врач и добрый человек. Его наследие будет жить в сердцах тех, кто имел честь знать его и работать с ним.

**Скорбим о его уходе и выражаем соболезнования его семье, друзьям и всем,
кто соприкоснулся с его жизнью и работой.**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.