

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Локорегионарная лучевая
терапия как этап комплексного
лечения больных первично-
диссеминированным раком
молочной железы*

*Эпидемиологическая оценка
заболеваемости раком молочной
железы в Республике Дагестан:
современное состояние
и тенденции*

*Урологические проблемы
в гинекологии*

*Современное лечение рака
эндометрия*

*Статистика гинекологического
рака в Сибири*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

3

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 .

3 ^{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. № 3. 1–144.
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, д.м.н., старший научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

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 ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

3 VOL. 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 Zhensky
Reproduktivnoy Sistyemy".
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 Zhenskyoy Reprodukivnoy
Sistyemy. 2025. Volume 21. No. 3. 1–144.
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. Sverdlova, 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, PhD, 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. Hertenzen 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. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

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

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

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

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

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

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

Ostapenko, Valery M., Member of the RSOM, Dr. habil., President of Lithuanian Senological Society, Professor of Vilnius University, Head of the Department of Breast Diseases and Oncology, National Cancer Institute (Vilnius, Lithuania)

Portnoy, Sergey M., Member of the RSOM Board, Chairman of the Moscow Regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department of Tumors of the Female Reproductive System No. 8 of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow Region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)

Rodionov, Valeriy V., MD, PhD, Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Semiglazova, Tatyana Yu., MD, Doctor of the Highest Category, Senior Researcher of the Division of Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Slonimskaya, Elena M., Member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Khaylenko, Victor A., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualifications, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

El-Ghazaly, Hesham, Professor of the Clinical Oncology Department, Ain Shams University, President of Breast and Gynecological International Cancer Society (Cairo, Egypt)

Youssef, Omar Zakaria, MD, PhD, Professor of National Cancer Institute of Egypt, Ex-President of Breast Surgery International (Cairo, Egypt)

EDITORIAL COUNCIL

Khasanov, Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya, Irina V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector of Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Borisov, Vasily I., MD, PhD, Professor, Honored Physician, Winner of the Government Prize of Russia, Deputy Chief Medical Officer of Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No. 1, the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Vishnevskaya, Yana V., MD, Leading Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gladilina, Irina A., MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Komov, Dmitriy V., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinskiy, Nikolay E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of the Centralized Clinical and Laboratory Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nechushkin, Mikhail I., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ratiani, Murman S., MD, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)

Sobolevskiy, Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery No. 12 of the Research Institute of Clinical Oncology (for adult patients), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tkachev, Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department of the Division of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the ESTRO, Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

Tupitsyn, Nikolay N., MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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)

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.В. Тимошкина, С.И. Ткачев, О.П. Трофимова, М.В. Черных, Ю.И. Прямикова*
Локорегионарная лучевая терапия как этап комплексного лечения больных первично-диссеминированным раком молочной железы. 16
- П.А. Исаева, Е.А. Бусько, Э.С. Любимская*
Эпидемиологическая оценка заболеваемости раком молочной железы в Республике Дагестан: современное состояние и тенденции 23
- Л.Г. Жукова, Е.В. Артамонова, Л.Ю. Владимирова, Т.В. Виноградова, Л.М. Воронкова, Р.С. Жихорев, Н.В. Леушина, О.В. Миронов, В.А. Резников, Э.В. Семенов*
Клинико-демографические характеристики пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, получающих рибоциклиб в сочетании с эндокринной терапией или комбинированную химиотерапию в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации: промежуточные результаты исследования ValerEE 33

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.Х. Исмагилов, И.Ф. Камалетдинов, Х.М. Губайдулин, А.Р. Габдрахманова*
Хирургия аксиллярных лимфатических узлов при раке молочной железы в современной онкологии 50
- М.В. Родионова, В.В. Родионов, В.В. Кометова, О.В. Бурменская, В.К. Боженко, Л.А. Ашрафян*
Предоперационный тест на гормоночувствительность как инструмент персонализации системной терапии больных раком молочной железы. 57

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- М.Ю. Шеремет, А.Э. Протасова, А.Н. Туромша*
Всегда ли нужны менструации для наступления беременности у больных раком молочной железы? 65
- Д.А. Воронцов, Е.В. Губарькова, Е.Б. Киселева, А.А. Советский, В.Ю. Зайцев, С.С. Кузнецов, П.А. Будай, М.А. Сироткина, С.В. Гамаюнов, А.Г. Манихас*
Мультимодальная оптическая когерентная томография тканей молочной железы в уточняющей диагностике ранних форм рака молочной железы: разбор клинических случаев 68

СО Д Е Р Ж А Н И Е

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

П.А. Кошулько, В.А. Тараканов, Л. Ванденхенде, Л.О. Давудова, Е.С. Ловцева, А.Д. Дмитришко, А.В. Дмитриева, К.Ю. Путинцева, А.А. Мальканова, В.М. Зыкова, С.А. Махова, А.А. Емельянов, А.С. Степанова
Тазовые и урологические нарушения после родов 82

М.В. Киселева, И.А. Яговкина, М.Н. Лунькова, А.Д. Каприн, С.А. Иванов
Сравнительная оценка использования ингибиторов ароматазы и их комбинации с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном в программах вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических пациенток 90

О.А. Ананина, Л.Д. Жуйкова, Л.А. Коломиец, Г.А. Кононова, Ю.Д. Кондрашина, Л.В. Пикалова, Е.А. Украинцева
Заболеваемость гинекологическим раком и смертность от него в Сибирском федеральном округе в 2013–2023 гг. 97

П.А. Кошулько, А.Н. Шульга, Д.М. Брегадзе, В.С. Аленичева, И.А. Аревджанян, Н.И. Шепталова, Д.Д. Мухаметзянова, А.С. Камалова, Э.М. Хабибуллина, А.В. Васильева, Д.А. Щетинина, М.Б. Масолиева, Г.С. Ибрагимова
Факторы риска развития пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии 107

Л.А. Коломиец, М.Н. Стахеева, А.А. Мальцева, Н.А. Ермак, Л.А. Таширева, М.О. Очиров, О.Н. Чуруксаева, А.Б. Виллерт
Отдаленные результаты иммунотаргетной терапии в лечении рецидивирующего рака эндометрия 112

С.В. Вторушин, Л.А. Таширева
Молекулярная стратификация или клиническая необходимость? Роль dMMR-статуса при раке эндометрия 121

А.Г. Кедрова, А.И. Бершвили, А.В. Герасимов, Т.А. Гряян, О.В. Зайцева, Н.С. Денисова
Профилактика инфекций мочевыводящих путей после гинекологических и онкогинекологических операций 131

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е.М. Кунгурцева, Д.А. Рябчиков, Н.В. Чантурия, А.Н. Хакимов, Т.Т. Хайдаров, Е.С. Макаров
Осложнения, возникшие после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантов при раке молочной железы 137

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- E.V. Timoshkina, S.I. Tkachev, O.P. Trofimova, M.V. Chernykh, Yu.I. Pryamikova*
Locoregional radiation therapy as a stage of complex stage for *de novo* metastatic breast cancer 16
- P.A. Isaeva, E.A. Busko, E.S. Lyubinskaya*
Epidemiological assessment of breast cancer incidence in the Republic of Dagestan: current state and trends 23
- L.G. Zhukova, E.V. Artamonova, L. Yu. Vladimirova, T.V. Vinogradova, L.M. Voronkova, R.S. Zhikhorev, N.V. Leushina, O.V. Mironov, V.A. Reznikov, E.V. Semenov*
Clinical and demographic characteristics of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or combination chemotherapy in routine clinical practice in the Russian Federation: interim results of the ValerEE study 33

REVIEWS

- A.Kh. Ismagilov, I.F. Kamaletdinov, Kh. M. Gubaydulin, A. R. Gabdrakhmanova*
Surgery of axillary lymph nodes in breast cancer in modern oncology 50
- M.V. Rodionova, V.V. Rodionov, V.V. Kometova, O.V. Burmenskaya, V.K. Bozhenko, L.A. Ashrafyan*
Preoperative hormone sensitivity test as a tool for personalizing systemic therapy in breast cancer patients 57

CLINICAL CASE

- M. Yu. Sheremet, A.E. Protasova, A.N. Turomsha*
Are menses always necessary for pregnancy in patients with breast cancer? 65
- D.A. Vorontsov, E.V. Gubarkova, E.B. Kiseleva, A.A. Sovetsky, V. Yu. Zaitsev, S.S. Kuznetsov, P.A. Buday, M.A. Sirotkina, S.V. Gamayunov, A.G. Manikhas*
Multimodal optical coherence tomography of breast tissue in clarifying diagnostics of early forms of breast cancer: analysis of clinical cases 68

C O N T E N T S

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

P.A. Koshulko, V.A. Tarakanov, L. Vandenhende, L.O. Davudova, E.S. Lovtseva, A.D. Dmitrashko, A.V. Dmitrieva, K. Yu. Putintseva, A.A. Malkanova, V.M. Zykova, S.A. Makhova, A.A. Emelyanov, A.S. Stepanova
Pelvic and urinary system disorders following delivery 82

M.V. Kiseleva, I.A. Yagovkina, M.N. Lunkova, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov
Comparative evaluation of aromatase inhibitors and their combination with recombinant follicle-stimulating hormone in assisted reproductive technology programs for cancer patients 90

O.A. Ananina, L.D. Zhuykova, L.A. Kolomiets, G.A. Kononova, Yu.D. Kondrashina, L.V. Pikalova, E.A. Ukraintseva
Incidence of gynecological cancer and mortality from it in the Siberian Federal District in 2013–2023 97

P.A. Koshulko, A.N. Shulga, D.M. Bregadze, V.S. Alenicheva, I.A. Arevdzhanyan, N.I. Sheptalova, D.D. Mukhametzyanova, A.S. Kamalova, E.M. Khabibullina, A.V. Vasileva, D.A. Shhetinina, M.B. Masolieva, G.S. Ibragimova
Risk factors for pelvic organ prolapse in women after hysterectomy. 107

L.A. Kolomiets, M.N. Stakheeva, A.A. Maltseva, N.A. Ermak, L.A. Tashireva, M.O. Ochirov, O.N. Churuksaeva, A.B. Villert
Long-term outcomes of immunotargeted therapy in the treatment of advanced endometrial cancer 112

S.V. Vtorushin, L.A. Tashireva
Molecular stratification or clinical necessity? The role of dMMR status in endometrial cancer 121

A.G. Kedrova, A.I. Berishvili, A.V. Gerasimov, T.A. Greyan, O.V. Zaytseva, N.S. Denisova
Prevention of urinary tract infections after gynecological and oncogynecological surgeries 131

AESTHETIC MEDICINE

E.M. Kungurtseva, D.A. Ryabchikov, N.V. Chanturia, A.N. Khakimov, T.T. Khaidarov, E.S. Makarov
Complications after reconstructive plastic surgery with the use of breast cancer implants 137

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-16-22>

Локорегионарная лучевая терапия как этап комплексного лечения больных первично-диссеминированным раком молочной железы

Е.В. Тимошкина, С.И. Ткачев, О.П. Трофимова, М.В. Черных, Ю.И. Прямикова

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

Контакты: Екатерина Валерьевна Тимошкина doctoretim@gmail.com

Введение. В настоящее время с целью повышения как локального контроля, так и безрецидивной и общей выживаемости больным первично-диссеминированным раком молочной железы, помимо системной терапии, проводятся и локальные методы воздействия, в частности дистанционная лучевая терапия на область первичного опухолевого очага. Лучевая терапия может быть проведена как в адъювантном, так и в радикальном режиме. Данные о сопоставимости эффективности лучевого и хирургического методов лечения с точки зрения общей выживаемости в настоящее время противоречивы.

Цель исследования – сравнение выживаемости без прогрессирования и частоты достижения локального контроля со стороны первичной опухоли среди больных первично-диссеминированным раком молочной железы, которым в рамках комплексного лечения был проведен курс дистанционной лучевой терапии по радикальной программе или операция с последующим курсом адъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 89 пациенток, из которых 50 (56 %) больным лучевая терапия проводилась в адъювантном режиме после выполненной операции на первичном очаге, 39 (44 %) – по радикальной программе. В облучаемый объем была включена ipsilaterальная половина передней грудной стенки или молочная железа, в зависимости от объема операции, а также зоны регионарного лимфооттока, при наличии клинических показаний, в 1-й группе, и молочная железа и зоны регионарного лимфооттока во 2-й группе.

Результаты. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 74 % в группе адъювантной лучевой терапии и 67 % в группе радикальной лучевой терапии, двухлетний локальный контроль – 100 и 82 % соответственно. В обеих подгруппах прогрессирование наиболее часто выявлялось у пациенток с люминальным В HER2-отрицательным подтипом рака молочной железы.

Выводы. Оба представленных варианта проведения лучевой терапии показали свою эффективность с точки зрения достижения локального контроля и выживаемости без прогрессирования. Необходимы дальнейшие исследования роли лучевой терапии в комбинированном лечении больных первично-диссеминированным раком молочной железы, в том числе для поиска подгрупп больных, у которых проведение дистанционной лучевой терапии в том или ином варианте приведет к дальнейшему повышению как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.

Ключевые слова: первично-диссеминированный рак молочной железы, радикальный курс лучевой терапии, адъювантная лучевая терапия

Для цитирования: Тимошкина Е.В., Ткачев С.И., Трофимова О.П. и др. Локорегионарная лучевая терапия как этап комплексного лечения больных первично-диссеминированным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):16–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-16-22>

Locoregional radiation therapy as a stage of complex stage for *de novo* metastatic breast cancer

E. V. Timoshkina, S. I. Tkachev, O. P. Trofimova, M. V. Chernykh, Yu. I. Pryamikova

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

Contacts: Ekaterina Valeryevna Timoshkina doctoretim@gmail.com

Background. At the moment, in order to increase both local control and relapse-free and overall survival in patients with *de novo* metastatic breast cancer, in addition to systemic therapy, local methods of therapy are also used, such as radiation therapy to the primary tumor. Radiation therapy can be performed both in the adjuvant and radical regimen. The data about the comparability of effectiveness of radiation and surgical methods of treatment in terms of overall survival are currently contradictory.

Aim. To compare rates of progression-free survival and the frequency of achieving local control of the primary tumor among patients with *de novo* metastatic breast cancer after a radical course of radiotherapy or surgery followed by adjuvant radiation therapy as part of combined treatment.

Materials and methods. The study cohort comprised 89 patients, from which in 50 (56 %) patients radiation therapy was performed as an adjuvant treatment after surgery on the primary site, and in 39 (44 %) patients, it was performed as a radical treatment. The irradiated volume included the ipsilateral half of the anterior chest wall or the breast, depending on the extent of surgery, and the regional lymphatic drainage zones, if it was clinically indicated, in the first group, and the breast and regional lymph nodes in the second group.

Results. Two-year progression-free survival was 74 % in the adjuvant radiotherapy group and 67 % in the radical radiotherapy group, two-year local control was 100 % and 82 %, respectively. In both subgroups, progression was most frequently detected in patients with luminal B HER2-negative subtype.

Conclusion. Both presented options of radiotherapy showed their effectiveness in terms of achieving local control and progression-free survival. Further research is needed on the role of radiation therapy in the combined treatment of patients with *de novo* metastatic breast cancer, including search of subgroups of patients for whom radiotherapy in one regimen or another will lead to further improvement in both progression-free survival and overall survival.

Keywords: *de novo* primary breast cancer, radical course of radiotherapy, adjuvant radiotherapy

For citation: Timoshkina E.V., Tkachev S.I., Trofimova O.P. et al. Locoregional radiation therapy as a stage of complex stage for *de novo* metastatic breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):16–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-16-22>

Введение

Первично-диссеминированный рак молочной железы (ПДРМЖ) составляет от 5 до 10 % всех случаев впервые выявленного рака молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Медиана общей выживаемости при метастатическом РМЖ составляет 3 года, 5-летняя общая выживаемость – 25 % [3]. В настоящее время с целью повышения как локального контроля, так и безрецидивной и общей выживаемости больным ПДРМЖ, помимо системной терапии, проводятся и локальные методы воздействия – как на отдаленные проявления заболевания, так и на опухолевый очаг в молочной железе и метастатически пораженные регионарные лимфатические узлы. Согласно различным источникам литературы, локальные методы лечения первичной опухоли у больных ПДРМЖ применяются в 37–61 % случаев [4]. Локальное воздействие в сочетании с системной терапией позволяет уменьшить общую опухолевую нагрузку и интенсивность отсева опухолевых клеток из первичного очага, что снижает вероятность появления новых отдаленных метастазов [5–9]. Согласно результатам ретроспективного анализа данных 8761 больной ПДРМЖ, которым диагноз был установлен в период с 1988 по 2003 г., медиана общей выживаемости составила 14 мес среди тех пациенток, которым не была выполнена операция, 23 мес – среди тех, кому была выполнена органосохраняющая операция, и 28 мес – среди тех, кому была выполнена мастэктомия ($p < 0,0001$) [3].

Важным условием для рассмотрения возможности локального лечения является положительная динамика или длительная стабилизация со стороны отдаленных метастазов. При достижении операбельного состояния со стороны первичного очага целесообразно рассмотреть хирургическое вмешательство или, как альтернативный метод, проведение курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) по радикальной программе. Хотя оба указанных локальных метода лечения достоверно повышают выживаемость без локорегионарного прогрессирования, данные о сопоставимости эффективности лучевого и хирургического методов лечения с точки зрения общей выживаемости в настоящее время противоречивы. Так, в указанном выше исследовании при многофакторном анализе было продемонстрировано снижение относительной смертности на 28 % при выполнении органосохраняющей операции, на 42 % – после мастэктомии и на 10 % – при проведении лучевой терапии (ЛТ) [3], а в работе D. Nguyen и соавт. не было выявлено достоверного различия в 5-летней общей выживаемости в зависимости от вида локального лечения ($p = 0,38$) [10].

Цель исследования – сравнение выживаемости без прогрессирования и частоты достижения локального контроля со стороны первичной опухоли среди больных ПДРМЖ, которым в рамках комплексного лечения был проведен курс ДЛТ по радикальной программе или операция с последующим курсом адъювантной ЛТ.

Материалы и методы

В исследование было включено 89 пациенток: 50 (56 %) больным ЛТ проводилась в адъювантном режиме после выполненной операции на первичном очаге, 39 (44 %) – по радикальной программе. В группу адъювантной ЛТ были включены больные ПДРМЖ, которым после проведения системной терапии было выполнено хирургическое вмешательство на первичной опухоли и зонах регионарного метастазирования. В группу курса радикальной ЛТ были включены пациентки, которым в связи с локорегионарным прогрессированием на фоне системного лечения или недостижением операбельного состояния была проведена ДЛТ до радикальных суммарных доз.

Основные клинические характеристики включенных в исследование пациенток представлены в табл. 1.

В группе адъювантной ДЛТ число линий системной терапии, проведенной до хирургического вмешательства, варьировало от 1 до 7, у 7 (14 %) пациенток было проведено 2 линии, по 1 (2 %) пациентке получили 3 и 7 линий соответственно. Восемнадцать (36 %) пациенткам проводились иные локальные методы воздействия в рамках комплексного лечения: 12 (24 %) была выполнена двусторонняя овариоэктомия, 6 (12 %) – вертебропластика, 3 (6 %) – ДЛТ на метастатические очаги с паллиативной целью. Кроме того, 2 (4 %) пациенткам на первом этапе была выполнена резекция молочной железы.

Операция была выполнена в срок 4,6–58,2 мес с дня начала комплексного лечения, медиана – 13,5 мес.

Двенадцати (24 %) больным была выполнена органосохраняющая операция, 38 (76 %) – мастэктомия. Согласно данным послеоперационного гистологического заключения, полный патоморфологический ответ (pathologic complete response, pCR) наблюдался у 6 (12 %) пациенток, RCB-I – у 6 (12 %), RCB-II – у 20 (40 %), RCB-III – у 14 (28 %), у 4 (8 %) данные не представлены.

Лучевая терапия больным, включенным в данную группу, проводилась согласно клиническим рекомендациям по лечению РМЖ в соответствии со стадиями Т и на молочную железу или половину передней грудной стенки (в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства) и зоны регионарного лимфооттока при наличии показаний. Всем пациенткам ЛТ проводилась в режиме гипофракционирования с разовой дозой 2,67 Гр; у 34 (68 %) суммарная доза составила 40,05 Гр (15 фракций), у 9 (18 %) – 42,72 Гр (16 фракций) в случае N3-стадии и незначительной степени лечебного патоморфоза в метастатически пораженных лимфатических узлах. Семи (14 %) пациенткам дополнительно проводился буст на ложе удаленной опухоли.

В группе радикального курса ДЛТ число линий системной терапии, проведенной до начала лучевого лечения, варьировало от 1 до 7: у 10 (25 %) пациенток было проведено 2 линии, у 5 (12 %) – 3 линии, у 4 (10 %) – 4 и более. Двенадцати (31 %) пациенткам в процессе комплексного лечения проводились иные методы локального воздействия: 8 (20,5 %) была

Таблица 1. Основные клинические характеристики включенных в исследование пациенток

Table 1. Basic clinical characteristics of the patients included into study

Показатель Parameter	Группа адъювантной дистанционной лучевой терапии Adjuvant external beam radiotherapy group	Группа радикальной дистанционной лучевой терапии Radical external beam radiotherapy group	p
Число пациенток, n Number of patients, n	50	39	–
Возраст, лет: Age, years: медиана median	33–75 52	29–66 47	–
T-стадия, n (%): T stage, n (%):			
T1	2 (4)	3 (8)	НД/ND
T2	15 (30)	5 (12)	НД/ND
T3	4 (8)	3 (8)	НД/ND
T4	29 (58)	28 (72)	НД/ND
N-стадия, n (%): N stage, n (%):			
N0	5 (10)	2 (5)	НД/ND
N1	16 (32)	10 (26)	НД/ND
N2	15 (30)	6 (15)	НД/ND
N3	14 (28)	21 (54)	0,0133

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Группа адъювантной дистанционной лучевой терапии Adjuvant external beam radiotherapy group	Группа радикальной дистанционной лучевой терапии Radical external beam radiotherapy group	p
Гистологический подтип рака, n (%): Histological subtype of cancer, n (%):			
протоковый ductal	43 (86)	35 (88)	НД/ND
дольковый lobular	5 (10)	4 (12)	НД/ND
иные other	2 (4)	0	НД/ND
Степень злокачественности, n (%): Grade, n (%):			
G ₁	3 (6)	0	НД/ND
G ₂	32 (64)	13 (33)	0,0041
G ₃	13 (26)	14 (36)	НД/ND
нет данных no data	2 (4)	12 (31)	НД/ND
Молекулярный подтип, n (%): Molecular subtype, n (%):			
люминальный А luminal A	3 (6)	3 (8)	НД/ND
люминальный В HER2– luminal B HER2–	25 (50)	10 (26)	0,0196
люминальный В HER2+ luminal B HER2+	10 (20)	5 (12)	НД/ND
HER2+ HER2+	9 (18)	9 (24)	НД/ND
трижды негативный triple negative	3 (6)	12 (31)	НД/ND
Отдаленные метастазы*, n (%): Distant metastases*, n (%):			
кости bones	36 (72)	17 (43,5)	0,0067
печень liver	8 (16)	11 (28)	НД/ND
легкие lungs	5 (10)	8 (20,5)	НД/ND
нерегинарные лимфатические узлы non-regional lymph nodes	7 (14)	13 (33)	0,0302
иная локализация other localization	2 (4)	2 (5)	НД/ND
Неoadъювантная системная терапия, n (%): Neoadjuvant systemic therapy, n (%):			
химиотерапия chemotherapy	10 (20)	21 (54)	0,0009
гормонотерапия hormone therapy	11 (22)	8 (20,5)	НД/ND
таргетная терапия targeted therapy	5 (10)	7 (18)	НД/ND
химиотаргетная терапия chemotargeted therapy	21 (42)	15 (38)	НД/ND
ингибиторы CDK4/6 CDK4/6 inhibitors	15 (30 %)	7 (18 %)	НД/ND

*У 7 (14 %) пациенток из группы адъювантной лучевой терапии и 11 (28 %) пациенток из группы радикального курса было выявлено метастатическое поражение более чем 1 органа или системы.

Примечание. НД – разница статистически недостоверна, p >0,05.

*7 (14 %) patients from adjuvant course group and 11 (28 %) patients from radical course group had metastases in more than one organ or subsite.

Note. ND – difference statistically unreliable, p >0.05.

выполнена двусторонняя овариоэктомия, 2 (5 %) – вертебропластика, 4 (10 %) – ДЛТ на метастатические очаги с паллиативной целью.

Лучевая терапия пациенткам, включенным в данную группу, проводилась на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока с поэтапным уменьшением облучаемых объемов. Всем пациенткам ЛТ проводилась в режиме гипофракционирования с разовой дозой 2,67 Гр. Общая суммарная доза на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы за все этапы радикального курса ДЛТ составила от 48,06 Гр (18 фракций) до 58,74 Гр (22 фракции), медиана – 56,07 Гр (21 фракция). Суммарная доза определялась в зависимости от распространенности опухолевого поражения, переносимости лечения и выраженности лучевых реакций.

Результаты

В группе адьювантной лучевой терапии срок наблюдения составил от 1 до 42,5 мес, медиана – 11 мес. Было выявлено 13 (26 %) случаев прогрессирования заболевания в виде отдаленного метастазирования в срок от 1,52 до 22 мес с дня окончания лучевого лечения (рис. 1). Одно- и двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 82 и 74 % соответственно, двухлетний локальный контроль – 100 %.

В группе радикальной ЛТ срок наблюдения составил от 1 до 24 мес, медиана – 5,9 мес. Было выявлено 13 (33 %) случаев прогрессирования заболевания в срок от 0,5 до 14,5 мес с дня окончания лучевого лечения, из них в 6 (15 %) случаях наблюдалось прогрессирование, в том числе по первичному очагу (см. рис. 1).

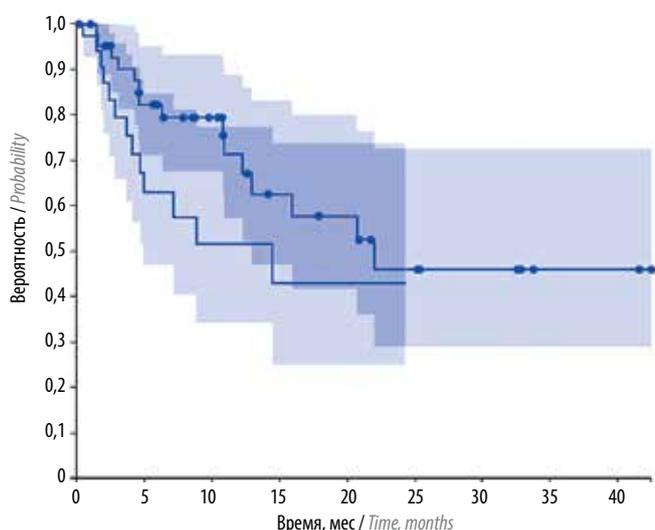


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования среди больных после адьювантного курса лучевой терапии (линия с точками) и среди больных после радикального курса лучевой терапии (линия без точек)

Fig. 1. Progression-free survival of patients after adjuvant course of radiotherapy (line with dots) and after radical course of radiotherapy (line without dots)

Одно- и двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 69 и 67 % соответственно, однолетний локальный контроль – 85 %, двухлетний – 82 %.

Была проанализирована частота возникновения прогрессирования в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. В обеих подгруппах прогрессирование наиболее часто выявлялось у пациенток с люминальным В HER2-отрицательным подтипом – 7 (50 %) случаев в группе адьювантной ЛТ и 6 (46 %) случаев в группе радикальной ЛТ.

Обсуждение

Первично-диссеминированный рак долгое время рассматривался как инкурабельное заболевание с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни пациента, однако развитие методов лекарственной терапии позволило значимо увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Достижение как положительной динамики, так и длительной стабилизации со стороны первичной опухоли и отдаленных метастазов позволяет выполнить хирургический этап комплексного лечения у этих больных; в случае, если операбельное состояние не было достигнуто, стало возможным провести в качестве локального лечения ЛТ в радикальной дозе на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы.

В настоящее время активно изучается роль локальных методов в комплексном лечении больных ПДРМЖ. Ряд опубликованных работ наглядно демонстрируют их положительный эффект с точки зрения выживаемости. Так, D. Nguyen и соавт. включили в исследование 733 больных, из которых 378 (52 %) было проведено локальное лечение: 253 (67 %) – хирургическое лечение, 83 (22 %) – ЛТ с суммарной дозой 40–50 Гр и 42 (11 %) – хирургическое лечение в сочетании с лучевым. Медиана срока наблюдения составила 1,9 года. Пятилетняя общая выживаемость составила 21 % среди пациенток, которым проводилось локальное лечение, и 14 % среди пациенток без локальных методов лечения ($p < 0,001$), пятилетняя выживаемость без прогрессирования – 72 и 46 % соответственно ($p < 0,001$). Также при многофакторном анализе локальное лечение было ассоциировано с большей общей выживаемостью (отношение рисков (ОР) 0,78; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,94; $p = 0,009$) [10]. В работе E. Pons-Tostivint и соавт. (2020) было достигнуто значимое повышение общей выживаемости у больных как после проведения только ЛТ на первичный очаг (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,25–0,85), так и после операции с последующей ЛТ (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,27–0,84) в сравнении с пациентками, которым проводилось только системное лечение. Снижение риска смерти составило 46 % (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,43–0,68) в подгруппе пациенток с проведенной ЛТ

и 44 % (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,45–0,70) в подгруппе пациенток после комбинированного лечения [11].

В рамках нашего исследования проводилось сравнение эффективности локальных методов лечения больных ПДРМЖ с точки зрения выживаемости без прогрессирования и частоты достижения локального контроля. Выживаемость без прогрессирования, как одно-, так и двухлетняя, была выше среди больных, которым ЛТ проводилась в адьювантном режиме, однако статистически значимой разницы выявлено не было (82 и 69 % ($p = 0,1592$), 74 и 67 % ($p = 0,4503$) соответственно). Полученные результаты согласуются с представленными в литературе. Так, в статье G. P. Mauro и соавт. 3-летняя общая выживаемость была достоверно выше среди пациенток, которым ЛТ проводилась в адьювантном режиме, нежели среди тех, кому проводился радикальный курс (31,2 и 14 % соответственно, $p = 0,0471$) [12]. С. Bourcier и соавт. приводят результаты лечения 239 больных, из которых 147 проводилась только локорегионарная ЛТ, а 92 – радикальное хирургическое вмешательство с адьювантной ЛТ или без нее. При медиане прослеженности 6,5 года показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования составили 20 и 39 % соответственно; статистически значимых различий между 2 группами не наблюдалось ($p > 0,05$) [13].

Группа радикального курса ЛТ также продемонстрировала худшие показатели двухлетнего локального контроля, нежели группа адьювантной ЛТ, – 82 и 100 % соответственно. Аналогичные данные представлены и в источниках литературы: в работе S. H. Choi и соавт. 5-летняя выживаемость без местного рецидива составила 70 % в группе операции с последующей адьювантной ЛТ и 27 % в группе радикальной ЛТ [14].

Однако из вышеизложенного не следует, что проведение ЛТ в радикальном варианте нецелесообразно. Очевидно, что недостижение операбельного состояния в результате системной терапии само по себе является прогностически неблагоприятным признаком, но и у этих пациенток с целью увеличения срока до прогрессирования и улучшения качества жизни за счет профилактики появления симптомов со стороны первичного очага возможно рассмотреть ЛТ как единственный локальный метод. В ряде работ показано, что

проведение ЛТ по сравнению с только системной терапией имеет преимущества – например, в работе В. Лу и соавт. из 3905 больных, которым не был выполнен хирургический этап лечения, 1473 была проведена ЛТ. Медиана общей выживаемости составила 16 мес в случае проведения ЛТ и 13 мес без ЛТ ($p = 0,0003$) [4]. Ретроспективное исследование, выполненное R. Le Scodan и соавт., продемонстрировало достоверное увеличение показателей общей выживаемости: 3-летняя общая выживаемость составила 43,4 % в группе радикальной ЛТ и 26,7 % в группе только системного лечения [15].

Наиболее вероятными кандидатами на получение локальных методов лечения рассматриваются больные с люминальными подтипами опухоли [8, 10]. В подгрупповом анализе данных исследования KROG 19–02 было продемонстрировано, что проведение адьювантной ЛТ выступило как значимый фактор благоприятного прогноза выживаемости без прогрессирования для всех молекулярных подтипов РМЖ, кроме трижды негативного, при любой стадии Т [16]. В нашей работе, напротив, наиболее часто прогрессирование выявлялось у пациенток с люминальным В HER2-отрицательным подтипом.

Выводы

Наше исследование ограничено небольшим сроком прослеженности, что связано с относительно недавним введением в рутинную клиническую практику назначения ЛТ у больных ПДРМЖ как в адьювантном, так и радикальном варианте. Радикальный курс ЛТ, ранее рассматриваемый как сугубо паллиативное вмешательство при наличии симптоматики со стороны первичной опухоли, в настоящее время может рассматриваться как полноценный этап комбинированного лечения; также расширяются возможности выполнения операции на первичном опухолевом очаге, что ставит вопрос о целесообразности проведения адьювантной ЛТ. Необходимы дальнейшие исследования роли ЛТ в комбинированном лечении больных ПДРМЖ, в том числе для выявления подгрупп больных, у которых проведение ДЛТ в том или ином варианте приведет к дальнейшему повышению как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Reinhorn D., Mutai R., Yerushalmi R. et al. Locoregional therapy in *de novo* metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. *Breast* 2021;58:173–81. DOI: 10.1016/j.breast.2021.05.003
- Liu B., Liu H., Liu M. Aggressive local therapy for *de novo* metastatic breast cancer: Challenges and updates (Review). *Oncol Rep* 2023;50(3):163. DOI: 10.3892/or.2023.8600
- Cardoso F., Spencec D., Mertz S. et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *Breast* 2018;39:131–8.
- Ly B.H., Vlastos G., Rapiti E. et al. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. *Tumori* 2010;96(6):947–54.
- Rashid O.M., Nagahashi M., Ramachandran S. et al. Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reduction of overall tumor burden. *Surgery* 2013;153(6):771–8. DOI: 10.1016/j.surg.2013.02.002
- Liu H., Patel M.R., Prescher J.A. et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(42):18115–20. DOI: 10.1073/pnas.1006732107
- Fehm T., Sagalowsky A., Clifford E. et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2073–84. DOI: 10.1073/pnas.1006732107
- Pons-Tostivint E., Alouani E., Kirova Y. et al. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in *de novo* metastatic breast cancer in the era of tailored therapies? *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103–46. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103146
- Gera R., Chehade H., Wazir U. et al. Locoregional therapy of the primary tumour in *de novo* stage IV breast cancer in 216,066 patients: A meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):2952. DOI: 10.1038/s41598-020-59908-1
- Nguyen D.H., Truong P.T., Alexander C. et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):39–45. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.046
- Pons-Tostivint E., Kirova Y., Lusque A. et al. Radiation therapy to the primary tumor for *de novo* metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. *Radiother Oncol* 2020;145:109–16. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.12.019
- Mauro G.P., de Andrade Carvalho H., Stuart S.R. et al. Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast* 2016;28:73–8. DOI: 10.1016/j.breast.2016.05.001
- Bourgier C., Khodari W., Vataire A.L. et al. Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. *Radiother Oncol* 2010;96:199–203. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.02.028
- Choi S.H., Kim J.W., Choi J. et al. Locoregional treatment of the primary tumor in patients with *de novo* stage IV breast cancer: A radiation oncologist's perspective. *Clin Breast Cancer* 2018;18(2):e167–78. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.06.002
- Le Scodan R., Stevens D., Brain E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: Survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *JCO* 2009;27:1375–81. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5396
- Kim Y.J., Kim Y.J., Kim Y.B. et al. Effect of postoperative radiotherapy after primary tumor resection in *de novo* stage IV breast cancer: A multicenter retrospective study (KROG 19-02). *Cancer Res Treat* 2022;54(2):478–87. DOI: 10.4143/crt.2021.632

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Authors' contributions. Article was prepared with equal participation of the authors.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Тимошкина / E.V. Timoshkina: <https://orcid.org/0000-0003-0504-1488>
С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>
О.П. Трофимова / O.P. Trofimova: <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>
М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-003-4944-4035>

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

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

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

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

Статья поступила: 14.08.2025. **Принята к публикации:** 11.09.2025. **Опубликована онлайн:** 15.11.2025.
Article submitted: 14.08.2025. **Accepted for publication:** 11.09.2025. **Published online:** 15.11.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-23-32>

Эпидемиологическая оценка заболеваемости раком молочной железы в Республике Дагестан: современное состояние и тенденции

П.А. Исаева¹, Е.А. Бусько^{2,3}, Э.С. Любимская²

¹ГБУ РД «Республиканский онкологический центр»; Россия, 367008 Республика Дагестан, Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, 24;

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

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Патимат Абдулкадыровна Исаева isaeva_80@inbox.ru

Цель исследования – анализ динамики заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и смертности от него среди женского населения Республики Дагестан за 2014–2022 гг.

Материалы и методы. Материалом служили статистические данные о заболеваемости РМЖ среди женского населения Республики Дагестан за период с 2014 по 2022 г. В ходе исследования использованы методы эпидемиологического, статистического, сравнительного анализа и графической интерпретации данных.

Результаты. Средний показатель заболеваемости РМЖ за 2014–2021 гг. составлял $17,7 \pm 0,3$ случая на 100 тыс. населения. Оценка динамики заболеваемости за 8-летний период выявила увеличение обсуждаемого показателя на 6,7 %. Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ в 2014 г. был меньше общероссийского на 41,5 %, составив 28,4 случая на 100 тыс. населения, а в 2021 г. – на 38,2 % (28,8 случая на 100 тыс. населения). Наибольшую долю в структуре заболеваемости составили пациентки с II стадией РМЖ. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению с 2019 по 2022 г. доли пациенток с I стадией с 11,8 до 20,8 % за счет уменьшения доли больных с III стадией – с 26,1 до 19,6 %. Пик заболеваемости РМЖ во всех годах исследования отмечается в возрастной группе 55–64 лет, с постепенным нарастанием с 30–40 лет и снижением после 75 лет. Число умерших вследствие РМЖ за анализируемый период снизилось с 224 в 2019 г. до 163 в 2022 г. При этом однолетняя летальность в 2019 г. составляла 15,6 % ($n = 35$) от общего числа умерших, в 2020 г. – 23,4 % ($n = 43$), в 2021 г. – 15,6 % ($n = 28$), в 2022 г. – 16,6 % ($n = 27$). Стандартизованный показатель смертности от РМЖ в 2021 г. составлял 12,8 случая на 100 тыс. населения. Наибольшее число летальных случаев отмечалось в возрастной группе 55–69 лет, с его постепенным нарастанием с 40–45 лет, снижением после 70 лет и повторным последующим нарастанием к 80 годам.

Выводы. Проведенное популяционное исследование позволило детально рассмотреть особенности динамики показателей заболеваемости РМЖ и смертности от него, охвата населения скрининговыми программами и методами диагностики. Все полученные и проанализированные данные свидетельствуют о необходимости уделять больше внимания региональным особенностям, а также улучшать медицинскую инфраструктуру региона.

Ключевые слова: рак молочной железы, злокачественное новообразование, заболеваемость, смертность

Для цитирования: Исаева П.А., Бусько Е.А., Любимская Э.С. Эпидемиологическая оценка заболеваемости раком молочной железы в Республике Дагестан: современное состояние и тенденции. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):23–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-23-32>

Epidemiological assessment of breast cancer incidence in the Republic of Dagestan: current state and trends

P.A. Isaeva¹, E.A. Busko^{2,3}, E.S. Lyubimskaya²

¹Republican Oncology Center; 24 Gaydara Gadzhieva St., Makhachkala, Republic of Dagestan 367008, Russia;

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

³Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Patimat Abdulkadyrovna Isaeva isaeva_80@inbox.ru

Aim. The analysis of the dynamics of breast cancer (BC) incidence and mortality among the female population of the Republic of Dagestan for 2014–2022.

Materials and methods. The study is based on the analysis of statistical data on the incidence of BC among the female population of the Republic of Dagestan for the period from 2014 to 2022. The analysis uses methods of epidemiological, statistical, comparative analysis and graphical interpretation of data.

Results. The average incidence rate of BC over the period from 2014 to 2021 was 17.7 ± 0.3 cases per 100,000 population. The dynamics of incidence over the eight-year period revealed an increase in the discussed indicator by 6.7 %. The standardized incidence rate of breast cancer in 2014 was 41.5 % lower than the all-Russian average (28.4 cases per 100,000 population), and in 2021 it was 38.2 % lower (28.8 cases per 100,000 population). The largest share in the structure of incidence was among patients with stage II of BC. Noteworthy is the tendency to increase from 2019 to 2022 the proportion of patients with stage I from 11.8 to 20.8 % due to a decrease in the proportion of patients with stage III – from 26.1 to 19.6 %. The peak incidence of the discussed pathology in all years of the study was observed in the age group of 55–64 years, with its gradual increase from 30–40 years and decrease after 75 years. The number of deaths due to BC over the analyzed period decreased from 224 cases in 2019 to 163 cases in 2022. At the same time, one-year mortality in 2019 was 15.6 % ($n = 35$) of the total number of deaths, in 2020 it was 23.4 % ($n = 43$), in 2021 it was 15.6 % ($n = 28$), and in 2022 it was 16.6 % ($n = 27$). The standardized BC mortality rate of BC in 2021 was 12.8 cases per 100,000 population. The largest number of fatal cases was observed in the age group of 55–69 years, with its gradual increase from 40–45 years and decrease after 70 years, followed by an increase towards 80 years.

Conclusion. The conducted population study allowed us to consider in detail the features of the dynamics of BC incidence and mortality rates, population coverage of screening programs and diagnostic methods. All the data obtained and analyzed indicate the need to pay more attention to regional peculiarities, as well as to improve the medical infrastructure of the region.

Keywords: breast cancer, malignant neoplasm, incidence, mortality

For citation: Isaeva P.A., Busko E.A., Lyubimskaya E.S. Epidemiological assessment of breast cancer incidence in the Republic of Dagestan: current state and trends. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):23–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-23-32>

Введение

Эпидемиологическая оценка заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) — актуальная и важная тема в современной онкологии. В настоящее время РМЖ является одним из наиболее распространенных видов рака среди женщин во всем мире и занимает лидирующее место по заболеваемости и смертности в России и многих других странах. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. было зарегистрировано >2,3 млн новых случаев РМЖ, что составляет около 11,7 % всех случаев рака, и он стал причиной 670 тыс. смертей во всем мире. В 2020 г. в России было зарегистрировано >65 тыс. случаев заболевания [1–4]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости в России составил 1,97 % за последние 10 лет [5–8]. Благодаря улучшенной диагностике и лечению в последние годы в России намечается тенденция к снижению смертности от РМЖ: стандартизованный показатель смертности в период с 2008 по 2018 г. снизился с 17,05 до 14,02 [9]. Также не приходится оспаривать то, что своевременная диагностика и раннее выявление заболевания улучшают прогноз лечения [10]. В последнее десятилетие доля пациентов с диагнозами РМЖ на I–II стадиях увеличилась с 62,7 до 71,2 % [11–15]. Эпидемиологические показатели РМЖ могут существенно различаться в зависимости

от региона. Это связано с множеством факторов, включая различия в уровне развития здравоохранения, доступности диагностики и лечения, образе жизни населения и его генетических особенностях, а также экологических и социально-экономических условиях [16–20].

Цель исследования — анализ динамики заболеваемости РМЖ среди женского населения Республики Дагестан за 2014–2022 гг.

Материалы и методы

Исследование основано на анализе статистических данных о заболеваемости РМЖ среди женского населения Республики Дагестан за период с 2014 по 2022 г. В исследовании использованы данные Государственного регистра злокачественных новообразований, отчетной медицинской документации региональных онкологических диспансеров и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методы исследования:

1. Эпидемиологический анализ — оценка динамики заболеваемости, распространенности и смертности от РМЖ в регионе.
2. Статистический анализ — расчет среднегодового темпа прироста заболеваемости и стандартизованных показателей на 100 тыс. населения.

3. Сравнительный анализ — сопоставление данных по Республике Дагестан с общероссийскими и мировыми показателями.

4. Графическая интерпретация данных — визуализация полученных результатов в виде графиков и диаграмм.

Критерии включения в исследование:

1. Женщины с впервые выявленным диагнозом РМЖ в период с 2014 по 2022 г.

2. Пациентки, состоящие на диспансерном учете не менее 5 лет.

Критерии исключения:

1. Пациентки с неполными медицинскими данными.

2. Женщины с другим первичным онкологическим диагнозом.

Анализ данных проводился с использованием статистических методов, включая расчет средних значений, медианы и стандартного отклонения. Для оценки динамики показателей применялись методы временных рядов.

Результаты и обсуждение

Показатели заболеваемости РМЖ. В Республике Дагестан в период с 2019 по 2022 г. наблюдался постепенный рост числа женщин, впервые взятых под диспансерное наблюдение с диагнозом РМЖ. За 4 года прирост числа впервые выявленных случаев заболевания составил 59 случаев, что указывает на тенденцию к увеличению показателей в регионе (рис. 1).

Анализ динамики общего числа больных РМЖ с 2019 по 2022 г. показал увеличение частоты данной патологии на 1062 случая (рис. 2). Максимальное число больных РМЖ отмечалось в 2022 г. и составляло 5873 пациентки, минимальное имело место в 2019 г. — 4811 пациенток. Наивысший абсолютный прирост

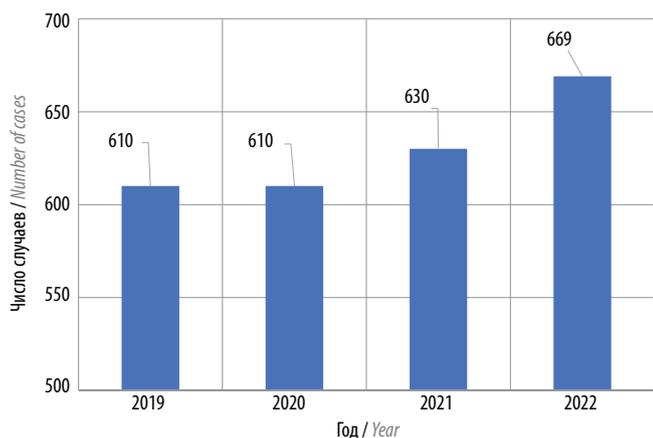


Рис. 1. Число пациенток с впервые в жизни установленным диагнозом рака молочной железы, взятых под диспансерное наблюдение в Республике Дагестан

Fig. 1. Number of patients diagnosed with breast cancer for the first time in their lives, taken under dispensary observation in the Republic of Dagestan



Рис. 2. Число пациенток с установленным диагнозом рака молочной железы на конец года и доля пациенток, состоящих на учете 5 лет и более

Fig. 2. Number of patients diagnosed with breast cancer at the end of the year and proportion of patients registered for 5 years or more

наблюдался в 2022 г., когда он составил 425 случаев, а темп прироста — 7,8 %. При этом необходимо отметить, что доля пациенток, состоящих на учете 5 лет и более, с 2019 по 2022 г. снизилась с 49,3 до 44,9 % (см. рис. 2).

На следующем этапе нашего исследования мы оценили динамику заболеваемости РМЖ на 100 тыс. населения. Данные представлены в табл. 1.

При анализе динамики заболеваемости за 8-летний период выявлено увеличение показателя на 6,7 %. Рост показателя отмечался с 2014 по 2015 г. — с 16,60 до 17,20; с 2016 по 2018 г. — с 16,80 до 19,00; с 2020 по 2021 г. — с 17,40 до 17,80. Снижение показателя было выявлено с 2015 по 2016 г. — с 17,20 до 16,80; с 2018 по 2020 г. — с 19,00 до 17,40. Максимальное значение коэффициента заболеваемости отмечалось в 2018 г. и составило 19,00, а минимальное — в 2014 г. и составило 16,60 (рис. 3). Наибольший абсолютный прирост отмечался в 2017 г., когда он составил 2,00. Наибольшая абсолютная убыль отмечалась в 2020 г., когда она составляла $-0,90$. Наибольший темп прироста отмечался в 2017 г., когда он составил 11,9 %. Наибольший темп убыли отмечался в 2020 г., когда он составил $-4,9$ %.

Анализ многолетней динамики стандартизованной заболеваемости РМЖ среди женского населения Республики Дагестан за 2014–2021 гг. представлен полиномиальной функцией 6-го порядка (коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,96$). Скачки заболеваемости были документированы в 2017 г. (18,8 случая на 100 тыс. населения) и 2018 г. (19,0 случая на 100 тыс. населения). При этом средний показатель заболеваемости за отчетный период составлял $17,7 \pm 0,3$ случая на 100 тыс. населения, что было меньше общероссийского ($29,1 \pm 0,4$ случая на 100 тыс. населения). Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ в 2014 г. был на 41,5 %

Таблица 1. Заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс. населения
Table 1. Breast cancer incidence per 100,000 population

Год Year	Заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс. населения Breast cancer incidence per 100,000 people	Абсолютный прирост (убыль) Absolute increase (decrease)	Показатель наглядности, % Visibility index, %	Показатель роста (снижения), % Growth (decrease) rate, %	Темп роста (снижения), % Growth (decline) rate, %	Значение 1 % прироста The value of 1 % increase	Метод скользящей средней Moving average method
2014	16,60	—	100,0	—	—	—	16,82
2015	17,20	0,60	103,6	103,6	3,6	0,17	16,87
2016	16,80	−0,40	101,2	97,7	−2,3	0,17	17,60
2017	18,80	2,00	113,3	111,9	11,9	0,17	18,20
2018	19,00	0,20	114,5	101,1	1,1	0,19	18,70
2019	18,30	−0,70	110,2	96,3	−3,7	0,19	18,23
2020	17,40	−0,90	104,8	95,1	−4,9	0,18	17,83
2021	17,80	0,40	107,2	102,3	2,3	0,17	17,51

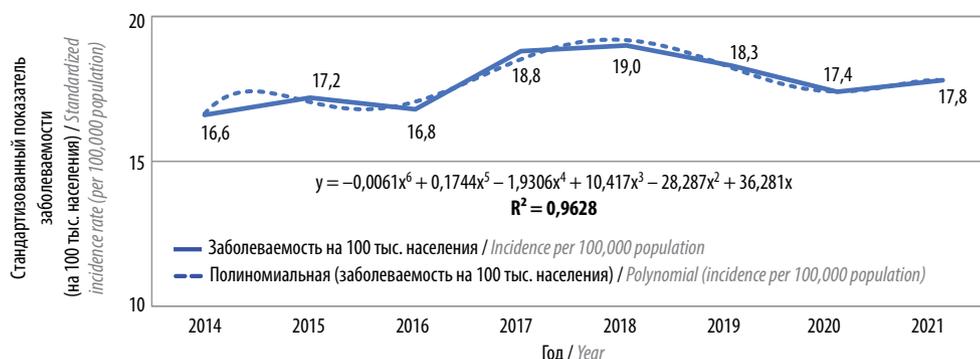


Рис. 3. Динамика стандартизованного показателя заболеваемости (на 100 тыс. населения) раком молочной железы среди женского населения Республики Дагестан за 2014–2021 гг.

Fig. 3. Dynamics of the standardized incidence rate (per 100,000 population) of breast cancer among the female population of the Republic of Dagestan in 2014–2021

меньше общероссийского (28,4 случая на 100 тыс. населения), а в 2021 г. — на 38,2 % (28,8 случая на 100 тыс. населения) (рис. 4).

Анализ данных показывает, что в структуре данной патологии чаще встречаются пациентки с II стадией заболевания. При этом наблюдается рост доли больных с I стадией: с 11,8 % в 2019 г. до 20,8 % в 2022 г., тогда как доля пациенток с III стадией РМЖ сокращается — с 26,1 до 19,6 % за аналогичный период (рис. 5).

Своевременная диагностика онкологических заболеваний на начальных этапах (I и II стадии) имеет решающее значение для повышения эффективности лечения. Для контроля этого аспекта введен целевой показатель «доля злокачественных новообразований, выявленных на ранних стадиях, %», т. е. на I и II стадии (табл. 2).

Таблица 2. Число случаев рака молочной железы, выявленного на ранних стадиях

Table 2. Number of cases of breast cancer detected at early stages

Год Year	Число случаев, n Number of cases, n	Доля случаев, % Proportion of cases, %
2019	393	64,4
2020	408	66,9
2021	436	69,2
2022	470	70,3

Необходимо отметить, что абсолютное число и доля злокачественных новообразований, выявленных на ранних стадиях, с 2019 по 2022 г. увеличились. Так,

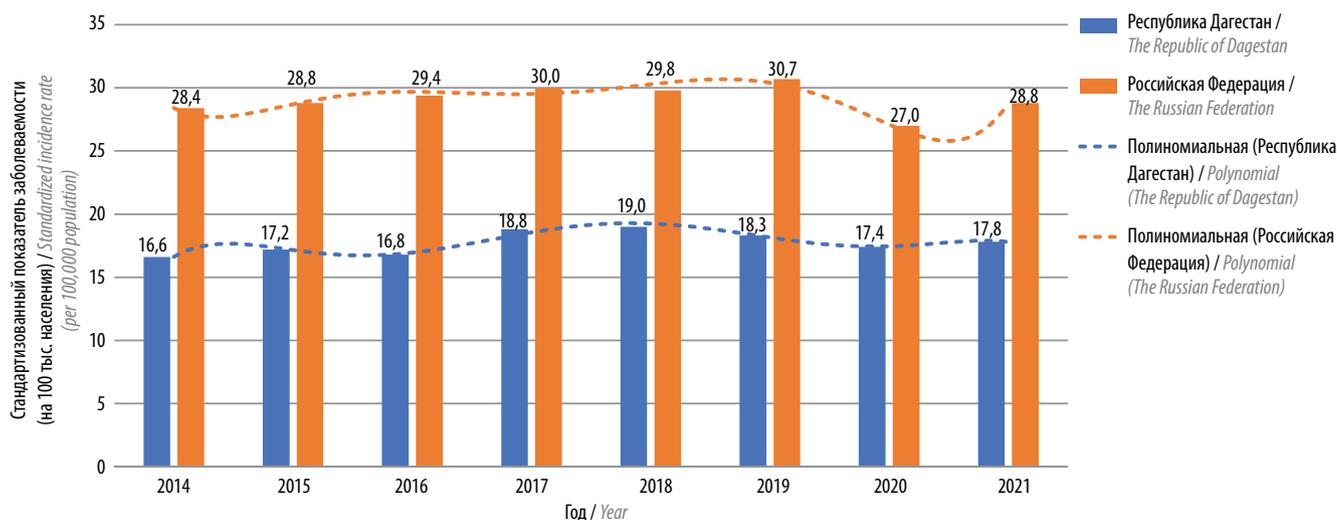


Рис. 4. Динамика стандартизованного показателя заболеваемости (на 100 тыс. населения) раком молочной железы среди женского населения Республики Дагестан и Российской Федерации за 2014–2021 гг.

Fig. 4. Dynamics of the standardized incidence rate (per 100,000 population) of breast cancer among the female population of the Republic of Dagestan and the Russian Federation in 2014–2021

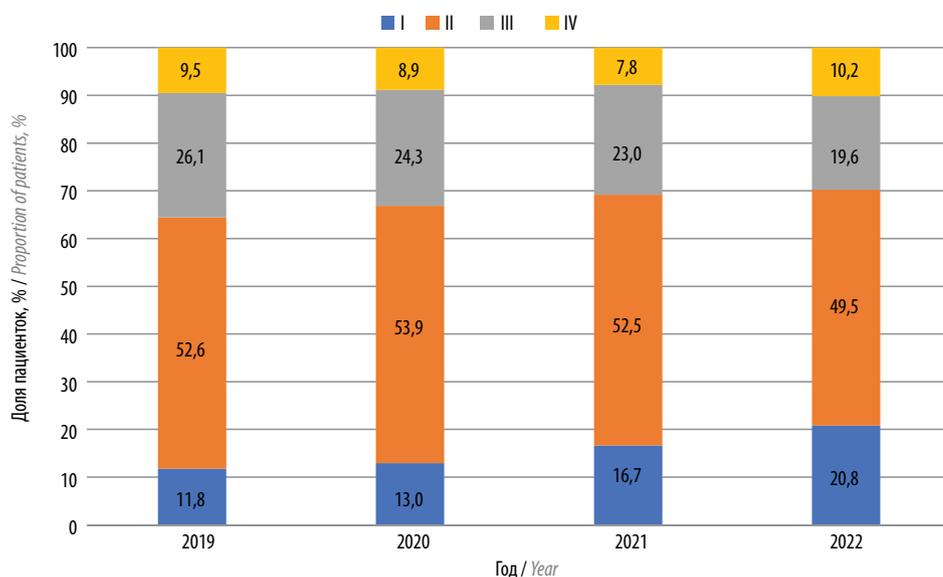


Рис. 5. Распределение пациенток с раком молочной железы в зависимости от стадии заболевания за 2019–2022 гг.

Fig. 5. Distribution of patients with breast cancer depending on the stage of the disease for 2019–2022

в 2019 г. абсолютное число пациенток с РМЖ, выявленным на ранних стадиях, составило 393 (64,4 %), а в 2022 г. – 470 (70,3 %).

На следующем этапе нашего исследования мы проанализировали возраст пациенток, у которых впервые в жизни был выявлен РМЖ.

Анализ данных, представленных на рис. 6, показывает постепенное увеличение числа пациенток с впервые выявленным РМЖ с 25-летнего возраста до 64 лет. Необходимо отметить, что максимальное число случаев данного заболевания во все годы исследования впервые выявляется в возрастной группе 55–64 лет.

Показатели смертности от РМЖ. Далее мы проанализировали показатели смертности пациенток от РМЖ (табл. 3).

Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости РМЖ в Республике Дагестан за период с 2019 по 2022 г. Это снижение подтверждается всеми основными показателями: абсолютным приростом, показателем наглядности, показателем роста и темпом снижения. Методы групповой и скользящей средней также подтверждают эту тенденцию.

Доля пациенток, скончавшихся в течение первого года после установления диагноза, среди тех, кто был

Таблица 3. Число пациенток, умерших от рака молочной железы в Республике Дагестан за 2019–2022 гг.

Table 3. Number of patients who died from breast cancer in the Republic of Dagestan in 2019–2022

Год Year	Заболеваемость раком молочной железы на 100 тыс. населения Breast cancer incidence per 100,000 population	Абсолютный прирост (убыль) Absolute increase (decrease)	Показатель наглядности, % Visibility index, %	Показатель роста (снижения), % Growth (decrease) rate, %	Темп роста (снижения), % Growth (decline) rate, %	Значение 1 % прироста The value of 1 % increase	Метод групповой средней Group average method	Метод скользящей средней Moving average method
2019	224	—	100,0	—	—	—	204,00	216,00
2020	184	−40	82,1	82,1	−17,9	2,24		196,00
2021	180	−4	80,4	97,8	−2,2	1,84	171,50	175,67
2022	163	−17	72,8	90,6	−9,4	1,80		165,89

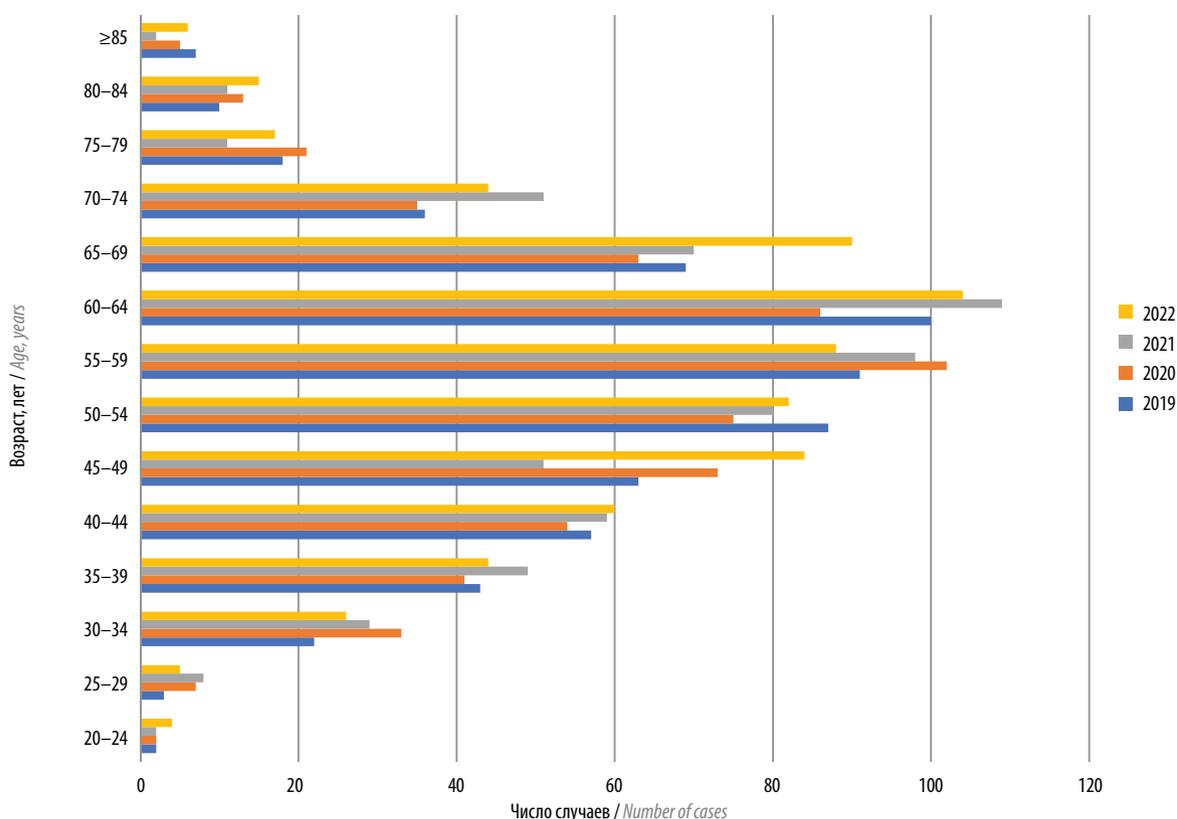


Рис. 6. Распределение пациенток с впервые в жизни выявленным раком молочной железы в зависимости от возраста

Fig. 6. Distribution of patients with breast cancer diagnosed for the first time in their life, depending on age

впервые зарегистрирован в предыдущем году (однолетняя летальность), в 2019 г. составила 15,6 % ($n = 35$) от общего числа умерших. В 2020 г. этот показатель увеличился до 23,4 % ($n = 43$). В 2021 г. он снизился до 15,6 % ($n = 28$), а в 2022 г. немного вырос до 16,6 % ($n = 27$) (рис. 7).

На рис. 8 показана динамика показателя смертности женщин от РМЖ в Республике Дагестан с 2014 по 2021 г. на 100 тыс. населения. С 2014 по 2019 г.

стандартизованный показатель смертности от данной патологии снизился на 6,57 % и составил 12,8 в 2021 г.

Средний показатель смертности за анализируемый период составил $14,1 \pm 0,4$ случая на 100 тыс. населения, что в 2 раза ниже, чем средний показатель по России ($28,2 \pm 0,3$ случая на 100 тыс. населения). Следует отметить, что в 2014 г. стандартизованный показатель смертности от РМЖ был на 52,9 % ниже, чем средний показатель по России (29,1 случая на 100 тыс.



Рис. 7. Число пациенток, умерших от рака молочной железы, на конец года и однолетняя летальность

Fig. 7. Number of patients who died from breast cancer at the end of the year and one-year mortality

населения). К 2021 г. эта разница немного уменьшилась, но оставалась значительной: показатель смертности в Республике Дагестан был на 51,1 % ниже общероссийского (26,2 случая на 100 тыс. населения) (рис. 9).

На рис. 10 представлено число умерших от РМЖ в зависимости от возраста больных. На протяжении всего периода исследования наибольшее число смертельных случаев наблюдалось в возрастной группе 55–69 лет. Число летальных исходов начинает постепенно увеличиваться с 40–45 лет, достигает пика в группе 55–69 лет и постепенно снижается к 80 годам.

Ограничения исследования. Исследование фокусируется на женщинах, проживающих в Республике

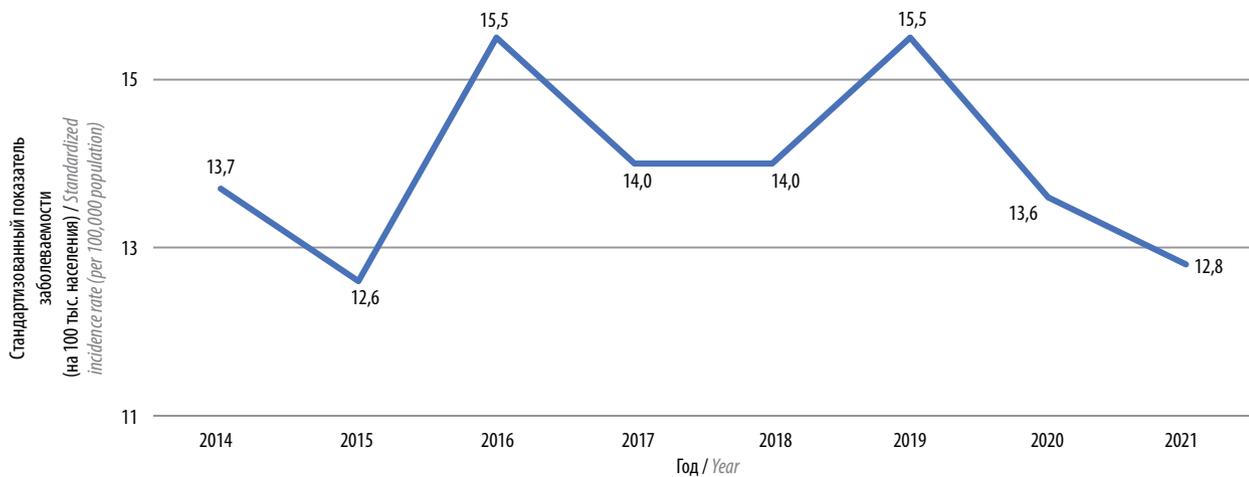


Рис. 8. Динамика стандартизованного показателя смертности (на 100 тыс. населения) от рака молочной железы среди женского населения Республики Дагестан за 2014–2021 гг.

Fig. 8. Dynamics of the standardized mortality rate (per 100,000 population) from breast cancer among the female population of the Republic of Dagestan in 2014–2021

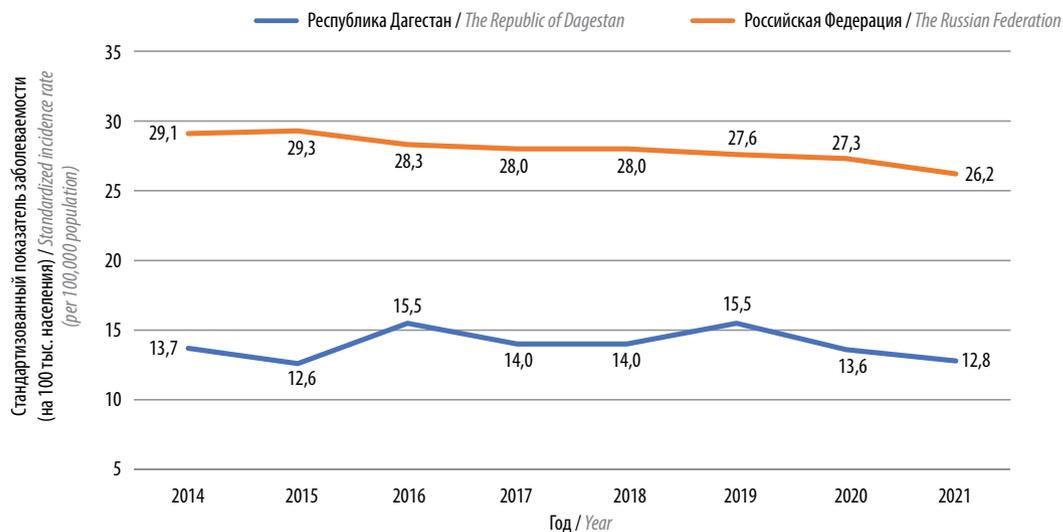


Рис. 9. Динамика стандартизованного показателя смертности (на 100 тыс. населения) от рака молочной железы среди женского населения Республики Дагестан и Российской Федерации за 2014–2021 гг.

Fig. 9. Dynamics of the standardized mortality rate (per 100,000 population) from breast cancer among the female population of the Republic of Dagestan and the Russian Federation in 2014–2021

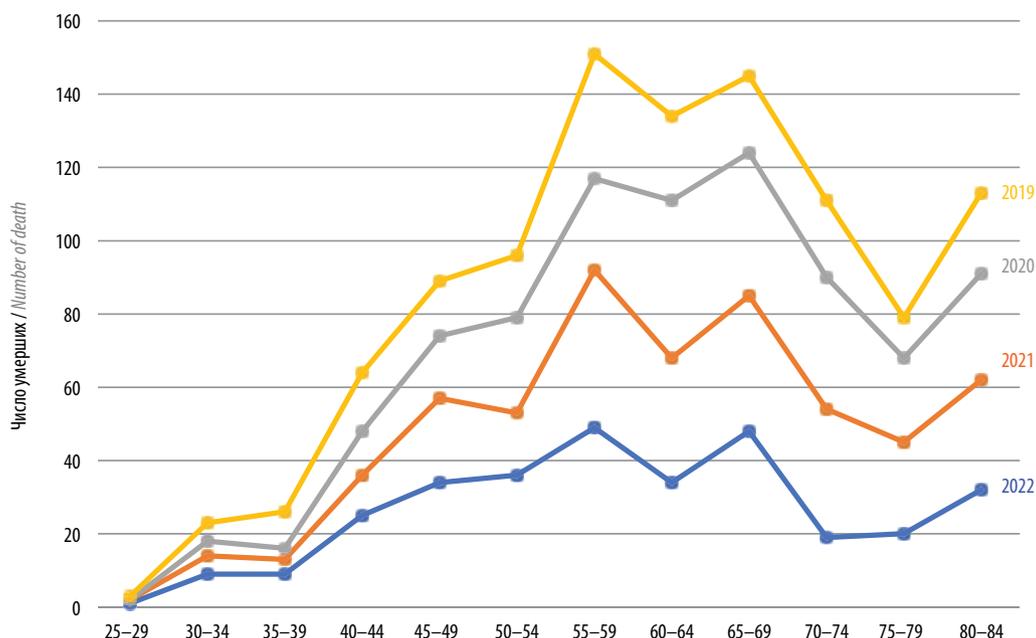


Рис. 10. Число пациенток, умерших от рака молочной железы, в зависимости от возраста

Fig. 10. Number of patients who died from breast cancer, depending on age

Дагестан, что может не отражать ситуации в других регионах Российской Федерации. Разные культурные и социальные особенности региона могут существенно влиять на проблемы, описанные в статье.

Выводы

Анализ динамики заболеваемости РМЖ и смертности от него в Республике Дагестан за 2014–2022 гг. показал умеренный рост выявляемости заболевания и положительную тенденцию к увеличению числа случаев диагностики на ранних стадиях. Это важный позитивный момент, так как раннее выявление заболевания значительно повышает шанс на успешное лечение. Средний показатель заболеваемости РМЖ в Республике Дагестан ($17,7 \pm 0,3$ случая на 100 тыс. населения) ниже, чем в среднем по России. Это может

быть связано с демографическими, социальными или культурными особенностями региона, а также с уровнем доступности медицинской диагностики. Снижение смертности может быть связано с улучшением лечения, ранней диагностикой и повышением доступности медицинской помощи. Однолетняя летальность остается на стабильном уровне.

Показатели заболеваемости РМЖ и смертности от него в Республике Дагестан остаются ниже общероссийских, но разница постепенно сокращается, что свидетельствует о необходимости уделять больше внимания региональным особенностям и улучшать медицинскую инфраструктуру региона. Важнейшими факторами улучшения прогноза являются повышение охвата населения скрининговыми программами и совершенствование методов диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аймухамбетов Е.Н., Хисметова З.А., Самарова У.С. и др. Эпидемиологические аспекты рака молочной железы. Обзор литературы. Наука и здравоохранение 2021;(6):198–204. Aymukhambetov E.N., Khismetova Z.A., Samarova U.S. et al. Epidemiological aspects of breast cancer. Literature review. Nauka i zdравookhranenie = Science and Health 2021;(6):198–204. (In Russ.).
2. Bethea T.N., Rosenberg L., Hong C.-C. et al. A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. Breast Cancer Res 2015;1(17):89–97. DOI: 10.1186/s13058-015-0535-x
3. Bhoo-Pathy V.N., Hartman M., Yip C.-H. et al. Ethnic differences in survival after breast cancer in South East Asia. PloS One 2012;2(7):e30995. DOI: 10.1371/journal.pone.0030995
4. Brewer H.R., Jones M.E., Schoemaker M.J. et al. Family history and risk of breast cancer: An analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treatment 2017;1(165):193–200. DOI: 10.1007/s10549-017-4325-2
5. Чертищева И.Л., Ли В.Е., Бекежан А.Б. и др. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в Казахстане за 2015–2019 годы. Наука и здравоохранение 2021;(2):148–54. Chertishcheva I.L., Li V.E., Bekezhan A.B. et al. Incidence and mortality from breast cancer in Kazakhstan for 2015–2019.

- Nauka i zdavookhranenie = Science and Health 2021;(2):148–54. (In Russ.).
6. Абитова А.Ж., Бекмухамбетов Е.Ж., Назарбаева Р.К. и др. Ақтөбе облысы бойынша сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясы. Батыс Қазақстан медицина журналы 2018;59(3):84–8. Abitova A.Zh., Bekmukhambetov E.Zh., Nazarbayeva R.K. et al. Epidemiology of breast cancer in Aktobe region. West Kazakhstan Journal of Medicine 2018;59(3):84–8. (In Kazakh).
 7. Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Кропмаер К.П. и др. Современные патогенетические аспекты доброкачественных дисплазий молочных желез. Мать и дитя в Кузбассе 2018;(72):93–6. Beznoshchenko G.B., Kravchenko E.N., Kropmaer K.P. et al. Modern pathogenetic aspects of benign dysplasia of the mammary glands. Mat I ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass 2018;(72):93–6. (In Russ.).
 8. Нурманова А., Султанова З.И., Аннаоразов Ы.А. Факторы и их роль в заболеваемости, смертности, выживаемости при раке молочной железы. Вестник КазНМУ 2019;(1):112–4. Nurmanova A., Sultanova Z.I., Annaorazov Yu.A. Factors and their role in morbidity, mortality, survival in breast cancer. Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU 2019;(1):112–4. (In Russ.).
 9. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии 2022;68(3):303–12. Merabishvili V.M. The state of oncological care in Russia: breast cancer among the male population, prevalence and survival of patients (a population-based study at the federal district level). Voprosy onkologii = Issues of Oncology 2022;68(3):303–12. (In Russ.).
 10. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).
 11. Лось Д.М. Эпидемиология рака молочной железы в Гомельской области: заболеваемость, смертность и инвалидизация. Проблемы здоровья и экологии 2024;21(3):87–93. Los D.M. Epidemiology of breast cancer in the Gomel region: incidence, mortality and disability. Problemy zdorovya i ekologii = Problems of Health and Ecology 2024;21(3):87–93. (In Russ.).
 12. Волчек В.С., Шаршакова Т.М., Беляковский В.Н. и др. Оценка реализации скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки в Гомельской области. Проблемы здоровья и экологии 2023;20(2):88–97. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-12 Volchek V.S., Sharshakova T.M., Belyakovskiy V.N. et al. Evaluation of the implementation of screening programs for the early detection of breast cancer and cervical cancer in the Gomel region. Problemy zdorovya i ekologii = Problems of Health and Ecology 2023;20(2):88–97. (In Russ.). DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-12
 13. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
 14. Смычек В.Б., Ильюхин П.А., Слипченко Э.Г. и др. Оценка способности к трудовой деятельности у пациентов, страдающих раком молочной железы с абсолютно неблагоприятным клинико-трудовым прогнозом. Проблемы здоровья и экологии 2023;20(1):110–6. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-1-13 Smychek V.B., Ilyukhin P.A., Slipchenko E.G. et al. Assessment of the ability to work in patients suffering from breast cancer with an absolutely unfavorable clinical and work prognosis. Problemy zdorovya i ekologii = Problems of Health and Ecology 2023;20(1):110–6. (In Russ.). DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-1-13
 15. Лось Д.М., Волчек В.С. Оценка осведомленности женского населения Гомельской области о профилактике и ранней диагностике рака молочной железы. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности 2023;(2):106–10. DOI: 10.58708/2074-2088.2023-2(30)-106-110 Los D.M., Volchek V.S. Assessment of awareness of the female population of the Gomel region about the prevention and early diagnosis of breast cancer. Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatelnosti = Medical and Biological Problems of Life 2023;(2):106–10. (In Russ.). DOI: 10.58708/2074-2088.2023-2(30)-106-110
 16. Jabran M., Rangraze I. Объяснение сложного взаимодействия: загрязнение окружающей среды токсичными веществами и риск развития рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2024;23(2):111–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-111-118 Jabran M., Rangraze I. Unravelling the complex interplay: environmental mixtures and breast cancer risk. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2024;23(2):111–8. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-111-118
 17. Obeagu E.I., Obeagu G.U. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. Medicine (Baltimore) 2024;103(3):e36905. DOI: 10.1097/MD.0000000000036905
 18. Lagunas-Rangel F.A., Liu W., Schiöth H.B. Can exposure to environmental pollutants be associated with less effective chemotherapy in cancer patients. Int J Environ Res Public Health 2022;19(4):2064. DOI: 10.3390/ijerph19042064
 19. Lukaszewicz S., Czezelewski M., Forma A. et al. Breast cancer – epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies – an updated review. Cancers (Basel) 2021;13(17):4287. DOI: 10.3390/cancers13174287
 20. Guo J.Y., Wang M.Z., Wang M.S. et al. The undervalued effects of polychlorinated biphenyl exposure on breast cancer. Clin Breast Cancer 2020;20(1):12–8. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.07.005

Вклад авторов

П.А. Исаева: сбор и анализ данных, анализ источников литературы, статистический анализ, подготовка, написание и редактирование статьи;

Е.А. Бусько: разработка концепции, анализ данных;

Э.С. Любимская: редактирование и оформление статьи.

Authors' contributions

P.A. Isaeva: data collection and analysis, analysis of literary sources, statistical analysis, preparation, writing and editing the article;

E.A. Busko: concept development, data analysis;

E.S. Lyubimskaya: editing and designing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Исаева / P.A. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0005-5140-320X>

Е.А. Бусько / E.A. Busko: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>

Э.С. Любимская / E.S. Lyubimskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The work was approved by the local ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-33-49>

Клинико-демографические характеристики пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, получающих рибоциклиб в сочетании с эндокринной терапией или комбинированную химиотерапию в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации: промежуточные результаты исследования ValerEE

Л.Г. Жукова¹, Е.В. Артамонова²⁻⁴, Л.Ю. Владимирова⁵, Т.В. Виноградова⁶, Л.М. Воронкова⁷, Р.С. Жихорев⁸, Н.В. Леушина⁹, О.В. Миронов¹⁰, В.А. Резников¹¹, Э.В. Семенов^{12, 13}

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁵ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

⁶ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁷ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Маркуса, 77А;

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

⁹БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики; Россия, 426009 Ижевск, ул. Ленина, 102;

¹⁰ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Московская, 29В;

¹¹ООО «Новартис Фарма»; Россия, 125315 Москва, Ленинградский проспект, 70;

¹²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

¹³КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Контакты: Людмила Григорьевна Жукова zhukova.lyudmila008@gmail.com

Настоящая работа представляет промежуточные результаты проспективного неинтервенционного исследования ValerEE, направленного на изучение эффективности и безопасности терапии рибоциклибом в сочетании с эндокринной терапией в сравнении с комбинированной химиотерапией по выбору врача в первой линии лечения больных с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России. Проанализированы данные 188 пациентов, из которых 146 пациентов составили группу рибоциклиба в сочетании с эндокринной терапией, 27 пациентов получали комбинированную химиотерапию и 15 пациентов были исключены из анализа, поскольку не соответствовали одному из критериев

включения (получали монокимиотерапию). Среди участников 99,4 % составляли женщины, средний возраст – 59,1 года, большинство (76,9 %) достигли менопаузы. В качестве хирургического лечения чаще всего выполнялась мастэктомия с лимфаденэктомией (47,4 % случаев). Основным гистологическим подтипом был протоковый рак (83,2 %). Положительная экспрессия рецепторов эстрогена отмечена у всех пациентов, рецепторов прогестерона – у 89,6 %. Самыми частыми локализациями метастазов являлись кости (60,7 %), легкие (53,8 %) и печень (50,3 %). В качестве эндокринного партнера рибоциклиба преобладал анастрозол (65,8 %), в качестве комбинированной химиотерапии – паклитаксел с карбоплатином (33,3 %). Соотношение вариантов лекарственной терапии, выявленное в исследовании, отражает клинические рекомендации и рутинную клиническую практику в Российской Федерации. Группы пациентов были хорошо сбалансированы, различия между ними статистически незначимы, что в будущем позволяет проводить достоверное сравнение эффективности исследуемых режимов терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, рибоциклиб, эндокринная терапия, химиотерапия, комбинированная терапия

Для цитирования: Жукова Л.Г., Артамонова Е.В., Владимирова Л.Ю. и др. Клинико-демографические характеристики пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, получающих рибоциклиб в сочетании с эндокринной терапией или комбинированную химиотерапию в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации: промежуточные результаты исследования ValerEE. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):33–49.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-33-49>

Clinical and demographic characteristics of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or combination chemotherapy in routine clinical practice in the Russian Federation: interim results of the ValerEE study

L.G. Zhukova¹, E.V. Artamonova^{2–4}, L.Yu. Vladimirova⁵, T.V. Vinogradova⁶, L.M. Voronkova⁷, R.S. Zhikhorev⁸, N.V. Leushina⁹, O.V. Mironov¹⁰, V.A. Reznikov¹¹, E.V. Semenov^{12, 13}

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Enthuziastov, Moscow 111123, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia;

⁵Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14-ya Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

⁶Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

⁷Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania; 77A Markusa St., Vladikavkaz 362002, Russia;

⁸Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;

⁹S.G. Primushko Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Udmurt Republic; 102 Lenina St., Izhevsk 426009, Russia;

¹⁰Tambov Regional Clinical Oncology Dispensary; 29B Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia;

¹¹Novartis Pharma LLC; 70 Leningradskiy Prospekt, Moscow 125315, Russia;

¹²V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

¹³A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Lyudmila Grigoryevna Zhukova zhukova.lyudmila008@gmail.com

In this article, we report the interim results of a prospective non-interventional ValerEE study analyzing the efficacy and safety of ribociclib therapy in combination with endocrine therapy compared to other combination chemotherapy regimens in the first-line treatment of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer in routine clinical practice in Russia. We analyzed the data of 188 patients, of whom 146 patients received ribociclib in combination with endocrine therapy, while 27 patients received other combination chemotherapy. Fifteen patients were excluded from the analysis as they did not meet the inclusion criteria (received monotherapy). The majority of participants were women (99.4 %) with a mean age of 59.1 years; most of them (76.9 %) reached menopause. Mastectomy with lymphadenectomy were the most common surgeries (47.4 % of cases). Ductal cancer was diagnosed in 83.2 % of patients. Expression of estrogen and progesterone receptors was detected in 100 % and 89.6 % of participants, respectively. Metastases were primarily located in the bones (60.7 %), lungs (53.8 %) and liver (50.3 %). Anastrozole was the most common endocrine agent used in combination with ribociclib (65.8 %); paclitaxel plus carboplatin were the most common (33.3 %) combination chemotherapy. The ratio of therapeutic options observed in this study reflects current clinical recommendations and routine clinical practice in the Russian Federation. Patient groups were well balanced

with no significant differences between them, which will ensure accurate assessment of the effectiveness of different therapeutic regimens later.

Keywords: breast cancer, ribociclib, endocrine therapy, chemotherapy, combination therapy

For citation: Zhukova L.G., Artamonova E.V., Vladimirova L.Yu. et al. Clinical and demographic characteristics of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or combination chemotherapy in routine clinical practice in the Russian Federation: interim results of the ValerEE study. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):33–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-33-49>

Введение

Эндокринная терапия (ЭТ) играет важную роль в качестве системного лечения гормонозависимого (HR+) и отрицательного по рецепторам эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) рака молочной железы (РМЖ) на всех стадиях этого заболевания. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) в сочетании с ЭТ являются стандартом первой линии лечения HR+ HER2– распространенного рака молочной железы (рРМЖ) [1–3]. Рекомендации основаны на результатах рандомизированных клинических исследований, в которых при назначении ингибиторов CDK4/6 наблюдалось улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), а также благоприятный профиль токсичности [4, 5]. Использование ЭТ в сочетании с ингибиторами CDK4/6 обеспечивает аналогичную или лучшую эффективность по сравнению с химиотерапией (ХТ) и связано с меньшей токсичностью. Таким образом, данная комбинированная терапия представляется предпочтительным вариантом лечения у пациентов с рРМЖ без клинических признаков агрессивного течения заболевания, в том числе без признаков органной недостаточности [1].

В Российской Федерации, несмотря на наблюдаемую после внедрения ингибиторов CDK4/6 тенденцию к уменьшению использования ХТ в ранних линиях лечения заболевания, частота назначения ХТ пациенткам с HR+ HER2– рРМЖ по-прежнему высока (около 44 %) по сравнению с другими странами [6, 7]. В ходе ретроспективного неинтервенционного исследования, в котором изучалась клиническая практика в Российской Федерации за период с 2018 по 2021 г., было показано, что в качестве первой линии наиболее часто назначались режимы моноЭТ (антиэстрогены – 22,8 %, ингибиторы ароматазы (ИА) – 20,9 %), а ХТ была вторым по частоте применения альтернативным вариантом лечения (таксаны – 11,7 %, пиримидиновые аналоги – 4,4 %). Среди комбинированных режимов в качестве первой линии терапии чаще всего назначалась комбинированная ХТ циклофосфамидом в сочетании с антрациклинами (14,3 %), затем – ИА в сочетании с таргетной терапией (5,2 %)

[6]. В целом в рутинной клинической практике в России на первых этапах лечения ХТ получает значительная доля пациентов: 43,8 % в первой, 38,1 % во второй и 45,3 % в третьей линии. Ингибиторы CDK4/6 при этом использовались значительно реже: в 8,6; 14,7 и 10,1 % случаев в рамках первых 3 линий терапии соответственно [6]. В то же время в Германии доля пациентов, получающих ХТ в рамках первых 3 линий, значимо ниже и с каждым годом снижается (20, 16 и 13 в 2018, 2019 и 2020 г. соответственно), а частота назначения ингибиторов CDK4/6, наоборот, выше и с каждым годом растет (62, 66 и 76 % в 2018, 2019 и 2020 г. соответственно) [7].

Исследование RIGHT Choice было первым рандомизированным исследованием с прямым сравнением терапии ингибитором CDK4/6 рибоциклибом в сочетании с ЭТ против комбинированной ХТ. Показано, что терапия рибоциклибом + ЭТ (ИА + овариальная супрессия (ОС)) превосходит комбинированные режимы ХТ в отношении ВБП у пациенток в пре-/перименопаузе с HR+ HER2– рРМЖ с клиническими проявлениями быстро прогрессирующего или симптомного заболевания, включая висцеральный криз, который был диагностирован у 47,7 % пациентов [8]. Стоит отметить, что висцеральный криз определяли на основании рекомендаций ABC 3, доступных на момент разработки этого исследования, как тяжелое нарушение функции органов, оцениваемое по клиническим признакам, результатам лабораторных исследований и быстрому прогрессированию заболевания, приводящему к клинической необходимости более быстрого и эффективного лечения, особенно с учетом невозможности других вариантов терапии при прогрессировании заболевания [9]. В исследовании RIGHT Choice у таких пациенток при применении рибоциклиба + ЭТ в качестве первой линии терапии наблюдалось статистически значимое увеличение медианы ВБП на 9 мес по сравнению с комбинированной ХТ: 21,8 мес по сравнению с 12,8 мес (отношение рисков 0,61; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,87; $p = 0,003$) [8]. К комбинированным режимам ХТ в исследовании RIGHT Choice относились схемы доцетаксел + капецитабин, паклитаксел + гемцитабин и капецитабин + винорелбин [8]. Однако такие режимы в рутинной клинической практике в Российской Федерации

широко не используются, а наиболее часто в первой линии назначают антрациклины/антрациклинсодержащие режимы или режимы лечения, включающие препараты платины, в сочетании с таксанами или гемцитабином [3, 6]. Следовательно, вопрос о том, является ли лечение ингибитором CDK4/6 рибоциклибом в сочетании с ЭТ более эффективным клиническим вариантом терапии по сравнению с широко используемыми в России комбинированными режимами ХТ, остается открытым, особенно у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой.

Цель исследования ValerEE – сбор проспективных данных для оценки эффективности и безопасности применения рибоциклиба в сочетании с ЭТ по сравнению с ХТ по выбору врача у пациентов с HR+ HER2– рРМЖ (включая пациентов с множественными висцеральными метастазами, быстрым прогрессированием заболевания или тяжелыми симптоматическими невисцеральными метастазами, метастазами в центральной нервной системе) в качестве первой линии терапии в условиях рутинной клинической практики в России [10]. В данном анализе представлены промежуточные результаты ValerEE – демографические и клинические характеристики пациентов, включенных в это исследование.

Материалы и методы

ValerEE – проспективное неинтервенционное когортное исследование, запланированное для сбора первичных данных для оценки клинических исходов при применении рибоциклиба в сочетании с ЭТ и комбинированной ХТ в условиях реальной клинической практики в России.

В рамках данного исследования проводится сбор данных с использованием электронной индивидуальной регистрационной карты, специально разработанной для исследования. Поскольку исследование включает период до индексной даты (начало лечения рибоциклибом + ЭТ или ХТ), индексную дату и период последующего наблюдения (24 мес после индексной даты или до прогрессирования заболевания), проводился сбор как ретроспективных, так и проспективных данных. Данные извлекают из первичных источников и переносят в электронную индивидуальную регистрационную карту. Первичными источниками данных служат медицинские карты пациентов, проходивших лечение в 20 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), расположенных в различных регионах Российской Федерации (табл. 1). Сбор данных был начат 28 декабря 2023 г., завершение набора пациентов планируется в июне 2025 г. К включению в исследование запланировано 376 пациентов (по 188 в 2 когортах, получающих лечение рибоциклибом + ЭТ или комбинированной ХТ). Данный анализ промежуточных результатов проведен после включения в исследование 50 % пациентов от запланированного набора.

В исследование ValerEE включаются женщины и мужчины с люминальными подтипами А и В рРМЖ в возрасте ≥ 18 лет независимо от статуса менопаузы, с функциональным статусом ≤ 2 по шкале ECOG и множественными висцеральными метастазами (в том числе стабильными метастазами в центральную нервную систему). Для определения подтипов РМЖ – люминального А и В – использовался метод иммуногистохимии. Данные по HER2-обогащенному и базально-подобному подтипам в рамках данного исследования не собирались.

Пациенты с подтвержденным диагнозом местнораспространенного/метастатического HR+ HER2–РМЖ, при котором не показано хирургическое лечение, включались в исследование, если лечащий врач принял решение начать лечение рибоциклибом в сочетании с ИА/фулвестрантом или комбинированной ХТ в качестве первой линии терапии. Все пациенты, включенные в исследование, начинали лечение рибоциклибом в сочетании с ЭТ или комбинированной ХТ не ранее чем за 4 нед (28 дней) до подписания письменного информированного согласия на участие в этом исследовании.

В исследование ValerEE не включались пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни < 3 мес по мнению исследователя; пациенты, принимающие участие в любом интервенционном клиническом исследовании, предусматривающем применение экспериментальных препаратов или препаратов, доступных в открытой продаже, на момент включения в исследование; пациенты, получавшие лечение злокачественных новообразований, отличных от РМЖ, активным препаратом на момент включения в исследование; пациенты, которые не могли понять суть исследования и не хотели подписывать информированное согласие; пациенты с висцеральным кризом (согласно определению ABC 5). Пациенты, принимающие участие в другом исследовании, инициированном исследователем или медицинской организацией, могли быть включены в данное исследование, если оно не предусматривало внесения изменений в их стандартную терапию.

Основными параметрами, изученными в ходе данного промежуточного анализа, были демографические, антропометрические и клинические характеристики пациентов с HR+ HER2– рРМЖ, получавших лечение рибоциклибом в сочетании с ЭТ или ХТ в условиях реальной клинической практики: менопаузальный статус, статус по HER2, анамнез рРМЖ, локализация метастазов (число, размер, клинические проявления). Кроме того, оценивали долю (%) пациентов, получающих различные режимы комбинированной ХТ. Демографические и исходные характеристики пациентов, анамнез и характеристики заболевания проанализированы в общей популяции пациенток и в подгруппах

Таблица 1. Лечебно-профилактические учреждения, принявшие участие в исследовании ValereEЕ

Table 1. Healthcare institutions that participated in the Valeree study

№ No.	Город (область) City (region)	Лечебно-профилактическое учреждение Healthcare institution	№ No.	Город (область) City (region)	Лечебно-профилактическое учреждение Healthcare institution
1	Москва Moscow	ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Центр амбулаторной онкологической помощи Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; Outpatient Oncology Center	11	Калуга (Калужская область) Kaluga (Kaluga region)	ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер» Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary
2	Москва Moscow	ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка” Департамента здравоохранения г. Москвы» Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department	12	Ярославль (Ярославская область) Yaroslavl (Yaroslavl region)	ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» Yaroslavl Clinical Oncology Dispensary
3	Москва Moscow	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia	13	Ижевск (Удмуртская Республика) Izhevsk (Udmurt Republic)	БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики S.G. Primushko Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Udmurt Republic
4	Тверь (Тверская область) Tver (Tver region)	ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» Tver Regional Clinical Oncology Dispensary	14	Барнаул (Алтайский край) Barnaul (Altai region)	КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» Altai Regional Oncology Dispensary
5	Тамбов (Тамбовская область) Tambov (Tambov region)	ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер» Tambov Regional Clinical Oncology Dispensary	15	Екатеринбург (Свердловская область) Yekaterinburg (Sverdlovsk region)	ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary
6	Саранск (Республика Мордовия) Saransk (Republic of Mordovia)	ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер» Oncology Dispensary of the Republic of Mordovia	16	Кемерово (Кемеровская область) Kemerovo (Kemerovo region)	ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Dispensary
7	Нальчик (Республика Кабардино-Балкария) Nalchik (Republic of Kabardino-Balkaria)	ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Республики Кабардино-Балкария Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Kabardino-Balkaria	17	Красноярск (Красноярский край) Krasnoyarsk (Krasnoyarsk region)	КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary
8	Иркутск (Иркутская область) Irkutsk (Irkutsk region)	ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» Regional Oncology Dispensary	18	Челябинск (Челябинская область) Chelyabinsk (Chelyabinsk region)	ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine
9	Уфа (Республика Башкортостан) Ufa (Republic of Bashkortostan)	ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан» Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan	19	Подольск (Московская область) Podolsk (Moscow region)	ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница» Podolsk Regional Clinical Hospital
10	Владикавказ (Республика Северная Осетия – Алания) Vladikavkaz (Republic of North Ossetia – Alania)	ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania	20	Краснодар (Краснодарский край) Krasnodar (Krasnodar region)	ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Clinical Oncology Dispensary No. 1

с помощью описательного статистического анализа. Во всех случаях предоставлены точечные оценки, а также соответствующий двусторонний 95 % ДИ.

Непрерывные переменные обобщены с указанием числа наблюдений, средних значений и стандартных отклонений, медиан, минимальных и максимальных значений, а также двусторонних 95 % ДИ медианы. Категориальные переменные обобщены с указанием числа и долей (%) пациентов, при этом отсутствующие данные рассмотрены в отдельной категории. Кроме того, для всех долей рассчитаны двусторонние 95 % ДИ.

Результаты

Демографические и антропометрические характеристики пациентов. На момент среза данных (18 сентября 2024 г.) в исследование было включено 188 пациентов, из которых 146 (77,7 %) пациентам была назначена терапия рибоциклибом + ЭТ, 42 (22,3 %) – ХТ. Один пациент из группы рибоциклиба + ЭТ досрочно выбыл из исследования в связи со сменой терапии. Кроме того, из промежуточного анализа были исключены данные 15 пациентов группы ХТ в связи с назначением ХТ в режиме монотерапии.

Основные демографические и антропометрические характеристики пациентов, вошедших в анализ, пред-

ставлены в табл. 2. Большинство пациентов (99,4 %) были женщинами. Средний возраст участников составил 59,1 года (58,7 года в группе рибоциклиба + ЭТ и 61,1 года в группе ХТ). Медиана возраста составила 60 лет в общей популяции и группе рибоциклиба + ЭТ и 62 года в группе ХТ. Средняя масса тела пациентов в общей популяции и группе рибоциклиба + ЭТ была одинаковой (72,8 кг), в то время как в группе ХТ составила 73,1 кг. Медиана массы тела во всех группах составила 72,0 кг. Индекс массы тела пациентов в общей популяции составил в среднем 27,8 кг/м² (медиана – 27,2 кг/м²), незначительно различаясь между группами (27,7 кг/м² в группе рибоциклиба + ЭТ и 28,2 кг/м² в группе ХТ). Большинство пациентов на момент начала исследования достигли менопаузы: 76,9 % пациентов общей популяции, 74,7 % в группе рибоциклиба + ЭТ и 88,9 % в группе ХТ. Данные по 1 участнику не могут быть отражены в связи с его принадлежностью к мужскому полу. У пациентов в перименопаузе предпочтительными методами ОС были медикаментозное подавление функции яичников (15,6 %) и абляция (6,9 %). Большинство пациентов имели удовлетворительный функциональный статус по шкале ECOG: жалобы отсутствовали у 24,9 % пациентов (24,0 и 29,6 % в группах рибоциклиба + ЭТ

Таблица 2. Демографические и антропометрические характеристики пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, включенных в исследование ValerEE

Table 2. Demographic and anthropometric characteristics of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer included in the ValerEE study

Показатель Parameter	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173*	p
Пол, n (%): Sex, n (%): женский female мужской male	145 (99,3) 1 (0,7)	27 (100) 0	172 (99,4) 1 (0,6)	>0,999
Возраст, лет: Age, years: минимум – максимум minimum – maximum среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval медиана median	34,0–87,0 58,7 ± 11,95 56,7–60,6 60,0	37,0–73,0 61,1 ± 8,84 57,6–64,6 62,0	34,0–87,0 59,1 ± 11,52 57,3–60,8 60,0	0,325#
Масса тела, кг: Body weight, kg: минимум – максимум minimum – maximum среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval медиана median	43,0–110,0 72,8 ± 13,15 70,6–74,9 72,0	50,0–107,0 73,1 ± 15,78 66,8–79,3 72,0	43,0–110,0 72,8 ± 13,55 70,8–74,9 72,0	0,916#

Окончание табл. 2
End of the table 2

Показатель Parameter	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173*	p
Рост, см: Height, cm: минимум – максимум minimum–maximum среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval медиана median	146,0–178,0 162,3 ± 6,16 161,3–163,3 163,0	150,0–170,0 161,0 ± 5,78 158,7–163,3 161,0	146,0–178,0 162,1 ± 6,10 161,2–163,0 163,0	0,323#
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² : минимум – максимум minimum – maximum среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval медиана median	17,4–40,4 27,7 ± 5,00 26,9–28,5 27,5	19,3–43,4 28,2 ± 6,26 25,8–30,7 26,7	17,4–43,4 27,8 ± 5,20 27,0–28,6 27,2	0,612#
Менопаузальный статус, n (%): Menopausal status, n (%): перименопауза perimenopause постменопауза postmenopause пременопауза premenopause нет данных no data	14 (9,6) 109 (74,7) 22 (15,1) 1 (0,7)	0 24 (88,9) 3 (11,1) 0	14 (8,1) 133 (76,9) 25 (14,5) 1 (0,6)	0,340^
Тип овариальной супрессии, n (%): Type of ovarian suppression, n (%): абляция яичников ovarian ablation подавление функции яичников suppression of ovarian function нет данных no data	11 (7,5) 25 (17,1) 110 (75,3)	1 (3,7) 2 (7,4) 24 (88,9)	12 (6,9) 27 (15,6) 134 (77,5)	0,404^
Статус ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%): 0 1 2	35 (24,0) 100 (68,5) 11 (7,5)	8 (29,6) 16 (59,3) 3 (11,1)	43 (24,9) 116 (67,1) 14 (8,1)	0,624~

*Здесь и далее в таблицах: общая анализируемая популяция составила 173 пациента (из 188), поскольку 15 пациентов не соответствовали критериям включения (принимали монохимиотерапию) и не учитывались в анализе. Статистические методы анализа: ^ – точный тест Фишера, ~ – тест χ^2 , # – дисперсионный анализ ANOVA.

*Here and in the next tables: a total of 173 patients out of 188 were included in the study, while 15 patients did not meet the inclusion criteria (received monochemotherapy) and were not included in the analysis. Statistical methods: ^ – Fisher's exact test, ~ – χ^2 test, # – ANOVA (analysis of variance).

и ХТ соответственно). Статус ECOG 2 имели 11,1 % пациентов в группе ХТ и 7,5 % пациентов в группе рибоциклиба + ЭТ. Статистически значимых различий по основным демографическим характеристикам между 2 группами терапии выявлено не было (см. табл. 2).

Характеристики опухоли и распространенность процесса. Гистологически у большинства пациентов опухоль была представлена инвазивным неспецифическим (протоковым) раком (у 83,2 % в общей популяции и 82,9 и 85,2 % в группах рибоциклиба + ЭТ и ХТ

Таблица 3. Особенности опухоли и распространенность патологического процесса на момент установления диагноза

Table 3. Tumor characteristics and disease stage at the moment of diagnosis

Показатель Parameter	Рибоциклин + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p	
Гистологический подтип, n (%): Histological subtype, n (%):					
инвазивный дольковый рак invasive lobular carcinoma	18 (12,3)	3 (11,1)	21 (12,1)	0,633 [^]	
инвазивный неспецифический (протоковый) рак invasive non-specific (ductal) carcinoma	121 (82,9)	23 (85,2)	144 (83,2)		
инвазивный папиллярный рак invasive papillary carcinoma	1 (0,7)	0	1 (0,6)		
криброзный рак cribriform carcinoma	1 (0,7)	0	1 (0,6)		
медуллярный рак medullary carcinoma	1 (0,7)	0	1 (0,6)		
метапластический рак metaplastic carcinoma	0	1 (2,4)	1 (0,6)		
муцинозный рак mucinous carcinoma	1 (0,7)	0	1 (0,6)		
другое other	3 (2,1)	0	3 (1,7)		
Рецепторы к эстрогену: Estrogen receptors:					
положительный результат, n positive result, n	146	27	173		0,397 [#]
в баллах, n score, n	136	19	155		
минимум – максимум minimum – maximum	4–8	4–8	4–8		
среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation	7,5 ± 0,93	7,3 ± 1,15	7,4 ± 0,96		
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	7,3–7,6	6,7–7,8	7,3–7,6		
медиана median	8,0	8,0	8,0		
в процентах, n percent, n	45	12	57		
минимум – максимум minimum – maximum	50–100	40–100	40–100		
среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation	92,7 ± 11,47	88,8 ± 20,9	91,9 ± 13,85		
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	89,3–96,2	75,5–102,0	88,2–95,6		
медиана median	100	100	100		
Рецепторы к прогестерону: Progesterone receptors:					
положительный результат, n (%) positive result, n (%)	133 (91,1)	22 (81,5)	155 (89,6)	0,165 [^]	
отрицательный результат, n (%) negative result, n (%)	13 (8,9)	5 (18,5)	18 (10,4)	0,613 [#]	
в баллах, n score, n	124	17	141		
минимум – максимум minimum – maximum	1–8	2–8	1–8		
среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation	6,3 ± 1,65	6,5 ± 1,94	6,3 ± 1,68		
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	6,0–6,5	5,5–7,5	6,0–6,6		
медиана median	7,0	7,0	7,0		
медиана median	7,0	7,0	7,0		
медиана median	7,0	7,0	7,0		
медиана median	7,0	7,0	7,0		
медиана median	7,0	7,0	7,0		

Окончание табл. 3
End of the table 3

Показатель Parameter	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Рецепторы к прогестерону: Progesterone receptors:				
в процентах, n percent, n	39	9	48	
минимум – максимум minimum – maximum	1–100	30–100	1–100	
среднее ± стандартное отклонение mean ± standard deviation	70,1 ± 32,57	81,1 ± 26,19	71,1 ± 31,52	0,349#
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	59,5–80,6	61,0–101,2	63,0–81,3	
медиана median	90,0	100	90,0	
Статус HER2, n (%): HER2 status, n (%):				
0	90 (61,6)	17 (63,0)	107 (61,8)	
1	47 (32,2)	10 (37,0)	57 (32,9)	0,400~
2 (FISH-отрицательный) 2 (FISH-negative)	9 (6,2)	0	9 (5,2)	
Мутация в гене PIK3CA, n PIK3CA gene mutations, n	42	6	48	
наличие мутации, n (%) mutations present, n (%)	9 (21,4)	0	9 (18,8)	
отсутствие мутации, n (%) no mutations, n (%)	9 (21,4)	0	9 (18,8)	0,294^
данные отсутствуют*, n (%) no data*, n (%)	24 (57,2)	6 (100)	30 (62,5)	
Размер опухоли, n (%): Tumor size, n (%):				
Tx	0	1 (3,7)	1 (0,6)	
T1	28 (19,2)	4 (14,8)	32 (18,5)	
T1a	7 (4,8)	0	7 (4,0)	
T1b	8 (5,5)	0	8 (4,6)	
T1c	13 (8,9)	4 (14,8)	17 (9,8)	0,113^
T2	65 (44,5)	8 (29,6)	73 (42,2)	
T3	16 (11,0)	3 (11,1)	19 (11,0)	
T4	37 (25,3)	11 (40,7)	48 (27,7)	
T4a	9 (6,2)	4 (14,8)	32 (18,5)	
T4b	28 (19,2)	7 (25,9)	16 (9,2)	
Регионарные лимфатические узлы, n (%): Regional lymph nodes, n (%):				
cN0	46 (31,5)	5 (18,5)	51 (29,5)	
cN1	44 (30,1)	7 (25,9)	51 (29,5)	
cN1mi	1 (0,7)	0	1 (0,6)	
cN2a	25 (17,1)	7 (25,9)	32 (18,5)	0,290^
cN2b	2 (1,4)	2 (7,4)	4 (2,3)	
cN3a	10 (6,8)	2 (7,4)	12 (6,9)	
cN3b	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
cN3c	13 (8,9)	2 (7,4)	15 (8,7)	
cNx	3 (2,1)	2 (7,4)	5 (2,9)	
Отдаленные метастазы, n (%): Distant metastases, n (%):				
cM0	98 (67,1)	14 (51,9)	112 (64,7)	
cM0i+	2 (1,4)	1 (3,7)	3 (1,7)	0,203^
cM1	37 (25,3)	11 (40,7)	48 (27,7)	
pM1	9 (6,2)	1 (3,7)	10 (5,8)	

*Выбор ответа «данные отсутствуют» осуществлялся в случае, если на момент заполнения электронной регистрационной формы соответствующее исследование не проводилось либо его результаты неизвестны. При получении результатов в ходе исследования данный ответ может быть обновлен.

*The option “no data” was chosen if the examination has not been conducted by the moment of filling out the electronic registration form or the results were unknown. If the result is received during the study, the statistics will be updated.

соответственно). Согласно критериям включения, все участники исследования имели HER2-отрицательный статус опухоли, при этом HER2-low-статус имели 38,1 % пациентов общей популяции, 38,4 % в группе рибоциклиба + ЭТ и 37,0 % в группе ХТ. Мутации *PIK3CA* были исследованы только у 48 (27,7 %) пациентов, а данные о подтвержденном статусе были доступны только у 9 (18,8 %) пациентов, и все принадлежали к группе, получающей терапию рибоциклибом + ЭТ. Подробное распределение пациентов по распространенности процесса представлено в табл. 3. Статистически значимых различий между группами лечения по данным показателям выявлено не было.

Распределение метастазов по их локализации представлено в табл. 4. У большинства пациентов было 2 и более локализации метастатических очагов. Локо-регионарное распространение имели 37,0 % пациентов общей популяции (36,3 и 40,7 % в группах рибоциклиба + ЭТ и ХТ соответственно). Самой частой локализацией отдаленных метастазов были кости: 60,7; 58,9 и 70,4 % пациентов общей популяции, группы рибоциклиба + ЭТ и группы ХТ соответственно. Метастазы в легких выявлены более чем у половины всех пациентов (53,8 % в общей популяции, 54,1 % в группе

рибоциклиба + ЭТ и 51,9 % в группе ХТ). Метастазы в печени также выявлены у половины пациентов общей популяции (50,3 %), хотя наблюдался численный перевес таких пациентов в группе рибоциклиба + ЭТ (51,4 %) по сравнению с группой ХТ (44,4 %). У 3 (1,7 %) пациентов были обнаружены метастазы в головной мозг, из них 2 (1,4 %) пациента получали терапию рибоциклибом + ЭТ и 1 (3,7 %) пациент – ХТ. Статистически значимых различий по распределению метастазов между группами лечения выявлено не было.

Предшествующая и сопутствующая терапия. Предшествующее хирургическое лечение получили 63,0 % пациентов общей популяции (64,4 % в группе рибоциклиба + ЭТ и 55,6 % в группе ХТ). Большинству пациентов была выполнена мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией (47,4; 47,3 и 48,1 % в общей популяции, группе рибоциклиба + ЭТ и группе ХТ соответственно). Неоадьювантную ХТ получали 17,9 % пациентов общей популяции: 17,1 % в группе рибоциклиба + ЭТ и 22,2 % в группе ХТ. Адьювантную ХТ получали 28,9 % пациентов общей популяции: 31,5 и 14,8 % пациентов в группах лечения рибоциклибом + ЭТ и ХТ соответственно. Адьювантную ЭТ получали 50,9 % всех пациентов: 53,4 и 37,0 % в группах лечения

Таблица 4. Количество и локализация метастатических очагов у пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы на момент включения в исследование ValerEE, n (%)

Table 4. Number and location of metastatic lesions in patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer at the time of enrolment in the ValerEE study, n (%)

Показатель Parameter	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Число локаций метастазирования: Number of metastatic sites:				
1	29 (19,9)	3 (11,1)	32 (18,5)	0,151 [^]
2	58 (39,7)	14 (51,9)	72 (41,6)	
3	42 (28,8)	4 (14,8)	46 (26,6)	
≥4	17 (11,6)	6 (22,2)	23 (13,3)	
Локорегионарное поражение: Locoregional lesions:	53 (36,3)	11 (40,7)	64 (37,0)	0,661 [~]
1	10 (6,8)	3 (11,1)	13 (7,5)	
2	18 (12,3)	1 (3,7)	19 (11,0)	
3	7 (4,8)	3 (11,1)	10 (5,8)	
≥4	18 (12,3)	4 (14,8)	22 (12,7)	
Легкие: Lungs:	79 (54,1)	14 (51,9)	93 (53,8)	0,829 [~]
1	5 (3,4)	3 (11,1)	8 (4,6)	
2	10 (6,8)	2 (7,4)	12 (6,9)	
3	4 (2,7)	1 (3,7)	5 (2,9)	
≥4	60 (41,1)	8 (29,6)	68 (39,3)	
Печень: Liver:	75 (51,4)	12 (44,4)	87 (50,3)	0,508 [~]
1	5 (3,4)	1 (3,7)	6 (3,5)	
2	4 (2,7)	2 (7,4)	6 (3,5)	
3	12 (8,2)	0	12 (6,9)	
≥4	54 (37,0)	9 (33,3)	63 (36,4)	

Окончание табл. 4
End of the table 4

Показатель Parameter	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Центральная нервная система: Central nervous system:	2 (1,4)	1 (3,7)	3 (1,7)	0,401 [^]
1	0	1 (3,7)	1 (0,6)	
2	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
Кости: Bones:	86 (58,9)	19 (70,4)	105 (60,7)	0,262 [~]
1	4 (2,7)	0	4 (2,3)	
2	2 (2,1)	0	3 (1,7)	
3	4 (2,7)	0	4 (2,3)	
≥4	75 (51,4)	19 (70,4)	94 (54,3)	
Другое: Other:	37 (25,3)	8 (29,6)	45 (26,0)	0,641 [~]
брюшина peritoneum	1 (0,7)	1 (3,7)	2 (1,2)	
внутригрудные лимфатические узлы intrathoracic lymph nodes	5 (3,4)	2 (7,4)	7 (4,0)	
забрюшинные лимфатические узлы retroperitoneal lymph nodes	0	1 (3,7)	1 (0,6)	
медиастинальные лимфатические узлы mediastinal lymph nodes	4 (2,7)	3 (11,1)	7 (4,0)	
другие лимфатические узлы other lymph nodes	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
кожа skin	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
мягкие ткани soft tissues	5 (3,4)	0	5 (2,9)	
надпочечник adrenal gland	2 (1,4)	0	2 (1,2)	
плевра pleura	10 (6,8)	0	10 (5,8)	
поджелудочная железа pancreas	1 (0,7)	0	1 (0,6)	
яичник ovary	5 (3,4)	1 (3,7)	6 (3,5)	

соответственно. Статистически значимых различий по виду проведенной предшествующей терапии между группами лечения выявлено не было (табл. 5).

Распределение пациентов по сопутствующей лекарственной терапии представлено в табл. 6. Стоит отметить, что остеомодифицирующие агенты получали всего 16 (9,2 %) пациентов общей популяции, хотя метастазы в кости были выявлены у 105 (60,7 %) пациентов (см. табл. 4). Гипогликемические препараты и анальгетики получали по 4,0 % пациентов. Статистически значимых различий между группами лечения также не было выявлено.

Проводимая терапия. В группу лечения рибоциклибом + ЭТ было включено 146 пациентов. Из них терапию ИА получают 67,9 % пациентов, фулвестрантом – 32,1 %. В группе ХТ в комбинированных режимах основными препаратами были таксаны (доцетаксел или паклитаксел), карбоплатин, капецитабин, а также

комбинация доксорубицина и циклофосфида. Подробнее распределение пациентов по вариантам исследуемой терапии представлено в табл. 7.

Обсуждение

В анализ промежуточных результатов исследования ValerEE вошли данные 188 пациентов с HR+ HER2–pРМЖ (50 % от запланированного набора), из которых 146 (77,7 %) пациентов получали терапию рибоциклибом + ЭТ, 42 (22,3 %) – ХТ (из них 27 (14,4 %) – комбинированную ХТ). Полученные данные в целом согласуются с результатами исследования клинической практики московских ЛПУ, где в первой линии терапии 69,0 % пациентов получали ингибиторы CDK4/6 + ЭТ (из них 37,6 % получали рибоциклиб + ЭТ) и только 10,8 % – ХТ в моно- или комбинированном режиме [11]. Аналогичные данные приводятся и для клинической практики в США и Европе. По данным

Таблица 5. Предшествующее лечение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, включенных в исследование ValerEE, n (%)**Table 5.** Previous treatment of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer included in the ValerEE study, n (%)

Предшествующая терапия Previous therapy	Рибоциклиз + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	P
Хирургическое лечение: Surgery:				
да yes	94 (64,4)	15 (55,6)	109 (63,0)	0,383~
нет no	52 (35,6)	12 (44,4)	64 (37,0)	
Вид оперативного вмешательства: Type of surgery:				
секторальная резекция + биопсия сторожевых лимфатических узлов sectoral resection + sentinel lymph node biopsy	0	1 (3,7)	1 (0,6)	0,101^
секторальная резекция + ПЛАЭ sectoral resection + ALND	18 (12,3)	2 (7,4)	20 (11,6)	0,599~
мастэктомия + ПЛАЭ mastectomy + ALND	69 (47,3)	13 (48,1)	82 (47,4)	0,394~
мастэктомия + ПЛАЭ + реконструкция mastectomy + ALND + reconstructive surgery	7 (4,8)	0	7 (4,0)	0,399~
Неoadъювантная химиотерапия Neoadjuvant chemotherapy	25 (17,1)	6 (22,2)	31 (17,9)	0,477~
Неoadъювантная эндокринная терапия Neoadjuvant endocrine therapy	8 (5,5)	1 (3,7)	9 (5,2)	0,741~
Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	46 (31,5)	4 (14,8)	50 (28,9)	0,210~
Адъювантная эндокринная терапия Adjuvant endocrine therapy	78 (53,4)	10 (37,0)	88 (50,9)	0,203~

Примечание. ПЛАЭ – онкопластическая резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией.
Note. ALND – oncoplastic breast resection with axillary lymph node dissection.

Таблица 6. Сопутствующая терапия пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, включенных в исследование ValerEE**Table 6.** Concomitant therapy of patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer included in the ValerEE study

Сопутствующая терапия Concomitant therapy	Рибоциклиз + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	P
Препараты для лечения заболеваний костей, n (%) Bone-targeted agents, n (%)				
Все препараты All drugs	14 (9,6)	2 (7,4)	16 (9,2)	>0,999^
Золедроновая кислота Zoledronic acid	12 (8,2)	1 (3,7)	13 (7,5)	0,695^
Деносумаб Denosumab	2 (1,4)	1 (3,7)	3 (1,7)	0,401^

Продолжение табл. 6
Continuation of the table 6

Сопутствующая терапия Concomitant therapy	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, n (%) Agents acting on the renin-angiotensin system, n (%)				
Все препараты All drugs	10 (6,8)	0	10 (5,8)	0,365^
Телмисартан Telmisartan	3 (2,1)	0	3 (1,7)	>0,999^
Лозартан Losartan	2 (1,4)	0	2 (1,2)	>0,999^
Периндоприл Perindopril	2 (1,4)	0	2 (1,2)	>0,999^
Амлодипин + индапамид + периндоприл Amlodipine + indapamide + perindopril	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Валсартан Valsartan	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Эналаприл Enalapril	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Анальгетики, n (%) Analgesics, n (%)				
Все препараты All drugs	4 (2,7)	3 (11,1)	7 (4,0)	0,077^
Тапентадол Tapentadol	1 (0,7)	3 (11,1)	4 (2,3)	0,012^
Трамадол Tramadol	3 (2,1)	0	3 (1,7)	>0,999^
Препараты для лечения сахарного диабета, n (%) Antidiabetic agents, n (%)				
Все препараты All drugs	6 (4,1)	1 (3,7)	7 (4,0)	>0,999^
Метформин Metformin	3 (2,1)	0	3 (1,7)	>0,999^
Гликлазид Gliclazide	2 (1,4)	0	2 (1,2)	>0,999^
Алоглиптин Alogliptin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Вилдаглиптин и метформин Vildagliptin and metformin	0	1 (3,7)	1 (0,6)	0,156^
Дапаглифлозин Dapagliflozin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Линаглиптин Linagliptin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999^
Бета-адреноблокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%)				
Бисопролол Bisoprolol	4 (2,7)	0	4 (2,3)	>0,999^

Окончание табл. 6
End of the table 6

Сопутствующая терапия Concomitant therapy	Рибоциклиб + эндокринная терапия Ribociclib + endocrine therapy n = 146	Химиотерапия Chemotherapy n = 27	Общая популяция All patients n = 173	p
Гиполипидемические средства, n (%) Lipid-lowering agents, n (%)				
Все препараты All drugs	4 (2,7)	0	4 (2,3)	>0,999 [^]
Аторвастатин Atorvastatin	2 (1,4)	0	2 (1,2)	0,999 [^]
Питавастатин Pitavastatin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Розувастатин Rosuvastatin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Антианемические препараты, n (%) Antianemic agents, n (%)				
Все препараты All drugs	3 (2,1)	0	3 (1,7)	>0,999 [^]
Железа (III) гидроксид полимальтозат Iron (III) – hydroxide polymaltose	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Железа сульфат Iron sulfate	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Эритропоэтин Erythropoietin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Анти тромботические средства, n (%) Antithrombotic agents, n (%)				
Апиксабан Apixaban	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Блокаторы кальциевых каналов, n (%) Calcium channel blockers, n (%)				
Амлодипин Amlodipine	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Диуретики, n (%) Diuretics, n (%)				
Индапамид Indapamide	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Препараты для лечения заболеваний сердца, n (%) Cardiovascular agents, n (%)				
Дигоксин Digoxin	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Препараты, применяемые в урологии, n (%) Urological agents, n (%)				
Все препараты All drugs	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Противовоспалительные и противоревматические препараты, n (%) Anti-inflammatory and antirheumatic agents, n (%)				
Кеторолак Ketorolac	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]
Противоподагрические препараты, n (%) Antigout agents, n (%)				
Аллопуринол Allopurinol	1 (0,7)	0	1 (0,6)	>0,999 [^]

Таблица 7. Исследуемая терапия пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы, включенных в исследование ValerEE

Table 7. Analyzed therapy in patients with hormone-sensitive HER2-negative advanced breast cancer included in the ValerEE study

Группа лечения и препараты Treatment group and drugs	Число пациен- тов, n (%) Number of patients, n (%)
Рибоциклиб + эндокринная терапия: Ribociclib + endocrine therapy:	146 (100)
анастрозол anastrozole	96 (65,8)
летрозол letrozole	3 (2,1)
фулвестрант fulvestrant	47 (32,2)
Комбинированная химиотерапия: Combination chemotherapy:	27 (100)
винорелбин + гемцитабин vinorelbine + gemcitabine	1 (3,7)
гемцитабин + карбоплатин gemcitabine + carboplatin	1 (3,7)
доксорубицин + циклофосфамид doxorubicin + cyclophosphamide	7 (25,9)
доцетаксел + бевацизумаб docetaxel + bevacizumab	2 (7,4)
доцетаксел + карбоплатин docetaxel + carboplatin	4 (14,8)
доцетаксел + циклофосфамид docetaxel + cyclophosphamide	1 (3,7)
паклитаксел + бевацизумаб paclitaxel + bevacizumab	2 (7,4)
паклитаксел + карбоплатин paclitaxel + carboplatin	9 (33,3)

базы Flatiron Health (США), за 2018 г. ХТ в первой линии получали 14,9 % пациентов, а ингибиторы CDK4/6 + ЭТ – 48,7 % пациентов с HR+ HER2– метастатическим РМЖ [12]. Ретроспективный анализ клинической практики в нескольких странах Европы (Франция, Германия, Италия и Испания) за 2019–2020 гг. также показал, что всего 13 % пациентов назначают ХТ и 57 % – ингибиторы CDK4/6 в первой линии [13]. Однако стоит отметить значительные отличия этих результатов от данных другого российского исследования, анализировавшего клиническую практику 8 ЛПУ из различных регионов Российской Федерации и показавшего значительно более высокую частоту применения ХТ в первой линии (44,2 %) по сравнению с ингибиторами CDK4/6 + ЭТ (8,6 %) [6]. Причины этого могут заключаться в клинко-демографических различиях между выборками пациентов, включенных в исследования, методиками сбора и анализа данных, а также региональных особенностях клинической практики, в том числе доступности препаратов. Требуются дальнейшие исследования российской рутинной клинической практики с включением большого числа ЛПУ из различных регионов, чтобы оценить общую

ситуацию по России и выявить региональные особенности.

Анализ данных исследования ValerEE при включении 50 % от запланированного набора пациентов показал, что группы пациентов, принимающих в первой линии терапии рибоциклиб + ЭТ и ХТ в реальной клинической практике, сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам и не имеют статистически значимых различий (см. табл. 1–5), что позволит в последующем провести достоверное сравнение эффективности исследуемых вариантов лечения. Стоит отметить, что популяция пациентов, набранных в ValerEE, имеет как сходства, так и отличия от популяции, которая была проанализирована в RIGHT Choice [8]. Так, оба исследования включали пациентов с агрессивным течением HR+ HER2– рМЖ с преобладанием висцеральных метастазов в печень и/или легкие (76,1 и 74 % в RIGHT Choice и ValerEE соответственно), часто с 3 и более метастатическими очагами (55,9 и 39,9 %) и высокой экспрессией эстрогеновых рецепторов (86 % пациенток с экспрессией эстрогеновых рецепторов ≥ 50 % в RIGHT Choice и средняя экспрессия у 91,9 % в ValerEE). Оба исследования делали акцент на пациентах с симптомным прогрессированием, требующих быстрого контроля болезни. Но, несмотря на сходство в биологии опухоли, популяции пациентов 2 исследований различаются по ключевым прогностическим факторам: возрасту (медиана возраста – 44 года в RIGHT Choice против 60 лет в ValerEE), статусу менопаузы (100 % пациентов в пре-/перименопаузе против 76,9 % пациентов в постменопаузе), критериям агрессивности (47,7 % пациентов с висцеральным кризом в RIGHT Choice, в то время как в ValerEE такие пациенты были исключены). Эти различия подчеркивают важность региональных исследований (таких как ValerEE), которые позволяют учитывать особенности клинической практики и терапевтического ландшафта.

Исследование ValerEE продемонстрировало, что в качестве эндокринного партнера рибоциклиба чаще всего назначаются ИА (67,9 %), в первую очередь – анастрозол (65,8 %) (см. табл. 6). Эти данные согласуются с результатами других российских исследований [6, 11]. Что касается режимов ХТ, чаще всего пациентам, включенным в исследование ValerEE, назначались комбинации паклитаксела с карбоплатином (33,3 %), доксорубицина с циклофосфамидом (25,9 %) и доцетаксела с карбоплатином (14,8 %). Эти режимы ХТ отражают рутинную клиническую практику в Российской Федерации [3, 6].

Ограничения данного исследования. Методы описательной статистики, предположения и подходы к проведению анализа в данном наблюдательном исследовании были основаны на наиболее часто применяющихся статистических методах. В целом интерпретация

результатов, в том числе степени достоверности, включала определение степени и возможности отклонения. Также с учетом неинтервенционного характера исследования некоторые данные отсутствовали и не заменялись. Основным критерием было завершение наблюдения в рамках программы. В связи с этим анализ проводился по фактически полученным данным.

Выводы

Промежуточный анализ данных исследования ValerEE был выполнен при включении 188 пациентов (50 % от запланированного числа). Проведенный

сравнительный анализ продемонстрировал баланс между группами пациентов, получающих разные виды терапии (рибоциклиб + ЭТ и комбинированную ХТ), что дает основание считать полученные данные репрезентативными и пригодными для дальнейшего сравнения эффективности и безопасности различных подходов к лечению. Преимущественное назначение в первой линии терапии рибоциклиба совместно с ЭТ соответствует современным российским и международным клиническим рекомендациям. Набор участников в исследование ValerEE продолжается.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475–95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4. Breast Cancer. Clinical Guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4. (In Russ.).
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2-1):157–200. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2-1):157–200. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
- George M.A., Qureshi S., Omene C. et al. Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Front Oncol* 2021;11:693104. DOI: 10.3389/fonc.2021.693104
- Lam S.Y., Liu W.S., Lee C.-S. A review of CDK4/6 inhibitors. *US Pharm* 2020;45(5)(Specialty & Oncology Suppl):3–8. Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-cdk4-6-inhibitors>.
- Султанбаев А.В., Фатихов 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* 2022;(31):7–14. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-7-14
Sultanbaev A.V., Fatikhov R.I., Gladkov O.A. et al. Drug therapy regimens for patients with hormone-dependent (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative metastatic breast cancer in routine clinical practice (results of a non-interventional retrospective study). *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2022;(31):7–14. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-7-14
- Welt A., Thill M., Stickeler E. et al. What affects the choice of first-line treatment for hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer? Data from the German research platform OPAL. *Ann Oncol* 2020;31:S373, S374. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.426
- Lu Y.S., Mahidin E.I.B.M., Azim H. et al. Final results of RIGHT Choice: Ribociclib plus endocrine therapy *versus* combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(23):2812–21. DOI: 10.1200/JCO.24.00144
- Cardoso F., Costa A., Senkus E. et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28(1):16–33. DOI: 10.1093/annonc/mdw544
- A Prospective NIS to Evaluate the Clinical Outcomes of Risarg® (Ribociclib) Combined With Endocrine Therapy or Chemotherapy in Patients With HR+ HER2- aBC in Routine Clinical Practice in the Russia (ValerEE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148506>.
- Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Хаткова Е.И. и др. Кросс-секционное исследование подходов к терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы в реальной практике в г. Москва. *Злокачественные опухоли* 2024;14(4):37–49. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-028
Zhukova L.G., Grechukhina K.S., Khatkova E.I. et al. Cross-sectional study of approaches to the treatment of luminal HER2-negative metastatic breast cancer in real practice in Moscow. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):37–49. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-028
- Brufsky A., Chen C., Mardekian J. et al. Characteristics of MBC patients receiving first-line treatments in the US real-world setting in the era of CDK4/6 inhibitors. *Cancer Res* 2020;80(4 Suppl):P1-19-26. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P1-19-26
- Lewis K., Kurovsky S., Last M. et al. First-line treatment patterns in HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer in Europe. *Ann Oncol* 2020;31(4):S371, S372. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.423

Вклад авторов

Л.Г. Жукова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи;
Е.В. Артамонова, Л.Ю. Владимирова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
Т.В. Виноградова, Л.М. Воронкова, Р.С. Жихорев, Н.В. Леушина, О.В. Миронов, Э.В. Семенов: сбор данных для анализа;
В.А. Резников: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование и оформление статьи.

Authors' contributions

L.G. Zhukova: study design, data analysis, article writing;
E.V. Artamonova, L.Yu. Vladimirova: study design, data analysis, scientific editing of the article;
T.V. Vinogradova, L.M. Voronkova, R.S. Zhikhorev, N.V. Leushina, O.V. Mironov, E.V. Semenov: data collection;
V.A. Reznikov: study concept and design development, data collection, data analysis, article editing and designing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>
Л.Ю. Владимирова / L.Yu. Vladimirova: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>
Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://orcid.org/0000-0003-2281-7380>
В.А. Резников / V.A. Reznikov: <https://orcid.org/0009-0009-6413-3244>
Э.В. Семенов / E.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4849-1940>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ООО «Новартис Фарма».

Funding. The study was supported by Novartis Pharma LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by an independent multidisciplinary clinical research ethics committee. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-50-56>

Хирургия аксиллярных лимфатических узлов при раке молочной железы в современной онкологии

А.Х. Исмагилов¹, И.Ф. Камалетдинов¹, Х.М. Губайдулин¹, А.Р. Габдрахманова²

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

²Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; Россия, 420012 Казань, ул. Карла Маркса, 76

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

В лечении рака молочной железы понимание состояния регионарных аксиллярных лимфатических узлов является значимым фактором в определении стадии и прогноза заболевания, а также играет ведущую роль при выборе терапевтической стратегии лечения пациента. Однако в настоящее время продолжается деэскалация объема хирургического воздействия на аксиллярный лимфоколлектор с перспективой в будущем отказа от какого-либо лечения подмышечной области для отдельных групп пациентов. В статье рассматриваются текущие исследования, посвященные определению объема хирургического лечения на аксиллярных лимфатических узлах в разных клинических ситуациях.

Ключевые слова: рак молочной железы, биопсия аксиллярных лимфатических узлов, хирургия подмышечной области, аксиллярная лимфаденэктомия, удаление подмышечных лимфатических узлов

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Губайдулин Х.М., Габдрахманова А.Р. Хирургия аксиллярных лимфатических узлов при раке молочной железы в современной онкологии. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):50–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-50-56>

Surgery of axillary lymph nodes in breast cancer in modern oncology

A.Kh. Ismagilov¹, I.F. Kamaletdinov¹, Kh.M. Gubaydulin¹, A.R. Gabdrakhmanova²

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

²Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 76 Karla Marksa St., Kazan 420012, Russia

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

Understanding the state of regional axillary lymph nodes is a significant factor in determining the stage and prognosis of the disease in the treatment of breast cancer. It's also plays a leading role in determining the therapeutic strategy for treating patients. However, today, de-escalation of the volume of surgical intervention on the axillary lymph collector continues with the prospect of refusing any treatment of the axillary region for certain groups of patients in the future. The article discusses current studies aimed at determining the volume of surgical treatment on the axillary lymph nodes in different clinical situations.

Keywords: breast cancer, axillary lymph node biopsy, axillary surgery, axillary lymphadenectomy, removal of axillary lymph nodes

For citation: Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F., Gubaydulin Kh.M., Gabdrakhmanova A.R. Surgery of axillary lymph nodes in breast cancer in modern oncology. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(3):50–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-50-56>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – системное заболевание, склонное к метастазированию, поэтому состояние регионарных аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ) является значимым фактором в определении его стадии и прогноза, а также играет ведущую роль при выборе терапевтической стратегии лечения пациента. Исторически хирургия аксиллярных ЛУ, описанная Уильямом С. Холстедом в 1894 г., была стандартом лечения всех пациентов с РМЖ вне зависимости от стадии заболевания [1]. Однако ввиду крайне редкого поражения ЛУ шеи медицинское сообщество постепенно отошло от сверхрадикальной лимфатической диссекции, предложенной Холстедом, в пользу удаления только подмышечной группы ЛУ. Это привело к значительному улучшению качества жизни пациентов с РМЖ за счет уменьшения количества лимфедем и снижения деформации области операции.

Аксиллярная лимфатическая диссекция (АЛД) оставалась стандартом подмышечной хирургии при лечении РМЖ до 1990-х годов. Эта процедура не столько была необходима для локального контроля, сколько применялась для стадирования заболевания. Однако уже в исследовании NSABP-04, начавшемся в 1971 г. и включившем 1665 пациентов с первично операбельным РМЖ, было показано, что пациенты с клинически отрицательными и положительными ЛУ имеют схожие показатели 10-летней общей выживаемости независимо от того, проводилась им АЛД или подмышечная лучевая терапия [2]. Хотя это исследование не привело в то время к отказу от АЛД у первично операбельных пациентов из-за важности статуса ЛУ при отборе больных для адъювантной химиотерапии, оно показало, что АЛД была скорее стадийной, чем терапевтической процедурой, а лучевая терапия – альтернативным методом достижения локального контроля [1, 3].

Исследование С. Louis-Sylvestre и соавт., начавшееся в 1982 г., включало 628 больных РМЖ с опухолями размерами ≤ 3 см и клинически отрицательными подмышечными ЛУ. Пациенты перенесли органосохраняющую операцию на молочной железе с адъювантным облучением и были случайным образом распределены в группы получения либо АЛД, либо подмышечной лучевой терапии. По прошествии срока наблюдения, медиана которого составила 15 лет, не было отмечено никаких различий в общей и безрецидивной выживаемости, а также показателях местных рецидивов. Подмышечные рецидивы статистически чаще наблюдались в группе лучевой терапии, однако с незначительными различиями (АЛД – 1 %, лучевая терапия – 3 %) [4].

Развитие биопсии сигнальных лимфатических узлов в комплексе лечения рака молочной железы

Дальнейшая деэскалация хирургии подмышечных ЛУ стала возможна с внедрением методики биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) в 1990-х годах. Было проведено несколько клинических исследований для оценки потенциала БСЛУ как жизнеспособной альтернативы АЛД у отдельных групп пациентов. Основное из этих исследований – NSABP B-32, в ходе которого 5611 женщин с клинически отрицательными ЛУ были рандомизированы в 2 группы: резекции сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) в сочетании с АЛД (АЛД проводилась лишь в тех случаях, когда были выявлены положительные сигнальные ЛУ) и только резекции СЛУ. Общая и безрецидивная выживаемость, а также риск рецидива существенно не различались между 2 группами [5, 6]. Технические результаты исследования NSABP B-32 показали уровень удаления СЛУ 97,2 %. Кроме того, у 61,4 % пациенток, получавших АЛД, СЛУ был единственным идентифицированным метастатическим узлом [2, 7]. При сравнении пациенток, получавших АЛД только в том случае, если СЛУ были положительными, и тех, кто получал АЛД независимо от статуса СЛУ, показатели как частоты локорегионарных рецидивов, так и общей выживаемости не имели существенных различий [2, 6]. Таким образом, проведенные исследования способствовали уменьшению объема хирургического воздействия на аксиллярную группу ЛУ при лечении первично операбельного РМЖ. И в настоящее время методика БСЛУ является стандартом в лечении пациентов категории cN0, необходимым как для стадирования заболевания, так и для его локального контроля. При этом в случае отсутствия метастатического поражения СЛУ дальнейшее проведение АЛД не рекомендуется, что не оказывает влияния на безрецидивную или общую выживаемость пациентов.

Следующим этапом проводились исследования по деэскалации объема хирургического воздействия на подмышечные ЛУ у пациентов с метастазами в СЛУ. В исследование ACOSOG Z0011, начавшееся в 1999 г., был включен 891 пациент с cT1–2 РМЖ и клинически отрицательными подмышечными ЛУ, которым выполнялась органосохраняющая операция с последующей адъювантной лучевой терапией и БСЛУ. В случае наличия 1 или 2 метастазов в СЛУ (микро- и макрометастазов без выраженного экстракапсулярного распространения) эти пациенты были рандомизированы в группу проведения АЛД и группу без дальнейшей операции на подмышечных ЛУ. Спустя 10 лет не было отмечено никаких различий в показателях частоты локорегионарных рецидивов, безрецидивной и общей выживаемости [2, 8]. Следующее исследование, начавшееся в 2001 г., EORTC 10981–22023 AMAROS,

включало 1425 больных РМЖ с опухолями размером до 5 см, клинически отрицательными подмышечными ЛУ, подвергшихся органосохраняющей операции с облучением молочной железы или мастэктомии, а также с метастазами опухоли в СЛУ. Пациенты с микро- (40 % пациентов) или макрометастазами (60 %) были случайным образом распределены либо в группу проведения АД, либо в группу облучения подмышечной области. Через 10 лет не было отмечено никаких различий в частоте подмышечных рецидивов (3,8 % в группе лучевой терапии против 3,4 % в группе АД), а также в показателях общей выживаемости, выживаемости без отдаленных метастазов и локорегионарных рецидивов [2, 9]. Аналогичные результаты получены в исследовании OTOASOR, начавшемся в 2002 г. и включившем 474 пациента с РМЖ с опухолью ≤ 3 см и статусом cN0, которым была проведена органосохраняющая операция или мастэктомия, и у которых были обнаружены метастазы в СЛУ (60 % макрометастазов, 34 % микрометастазов, 6 % изолированных опухолевых клеток). Эта когорта была рандомизирована для получения либо регионарного облучения ЛУ, либо АД. Через 8 лет не было отмечено никаких различий в показателях безрецидивной и общей выживаемости, частоты локорегионарных рецидивов [2, 10]. В 2015 г. началось исследование SINODAR-ONE, включавшее 889 пациентов с cT1–2 РМЖ, у которых обнаружилось до 2 макрометастазов при проведении БСЛУ, и которые были разделены на группу с АД и группу без какого-либо дальнейшего воздействия на подмышечную область. Исследование показало, что БСЛУ не уступает АД как по выживаемости, так и по частоте локорегионарных рецидивов [2, 11].

Таким образом, многочисленные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что у пациентов с 1–2 положительными СЛУ остаточная опухолевая нагрузка в подмышечной области низкая, и только 13–33 % пациентов имеют положительные несигнальные ЛУ, из них 2–8 % пациентов – ≥ 3 положительных несигнальных ЛУ [1]. В этих исследованиях, где проводилась лучевая терапия с системной терапией или без нее, выполнение АД не повысило местную безрецидивную или общую выживаемость в течение 10 лет по сравнению с пациентами, рандомизированными только на выполнение БСЛУ [1]. Данные исследования показали, что АД неоправданно для пациентов с РМЖ на ранней стадии, у которых имеется только 1 или 2 метастатических СЛУ, и снижает частоту послеоперационных осложнений без значительного влияния на долгосрочные показатели выживаемости.

Перспективы дальнейшей деэскалации объема хирургического воздействия на подмышечные лимфатические узлы

Деэскалация объема хирургического воздействия на подмышечные ЛУ не останавливается, и в настоящее

время проводится несколько крупных исследований, направленных на определение объема хирургического воздействия на аксиллярный лимфоколлектор в разных клинических ситуациях.

Пациенты с РМЖ с клинически отрицательными ЛУ. Недавно были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования SOUND, которое было проведено для изучения необходимости выполнения БСЛУ у больных РМЖ с опухолями ≤ 2 см в диаметре и отрицательным результатом предоперационной ультрасонографии подмышечных ЛУ [5]. В этом исследовании 1405 пациентов были рандомизированы в группу проведения БСЛУ ($n = 708$) или в группу без хирургического вмешательства в подмышечной области ($n = 697$). Пятилетняя отдаленная выживаемость без прогрессирования заболевания была схожей в обеих группах, что свидетельствует о не меньшей эффективности нехирургического стадирования [12, 13]. Важно отметить, что адьювантное лечение было схожим в обеих группах. Несмотря на то что критерии отбора охватывали пациентов с РМЖ всех фенотипов, основную популяцию исследования составляли пациентки в постменопаузе с РМЖ, положительным по эстрогеновым рецепторам (ER+)/отрицательным по рецепторам человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2–), доля которых составила 87,8 %. Поэтому авторы пришли к выводу о том, что их результаты применимы преимущественно к данной когорте пациенток [12].

Исследование CALGB 9343 показало, что у женщин в возрасте ≥ 70 лет с ER+/HER2– РМЖ I стадии исключение хирургического вмешательства на подмышечных ЛУ не приводит к ухудшению онкологических результатов [12, 14].

Пациенты с РМЖ с клинически положительными ЛУ. В настоящее время проводится единственное исследование, изучающее деэскалацию подмышечной хирургии у больных РМЖ с клинически положительными ЛУ в условиях первичной хирургии, но оно также включает пациентов с остаточным поражением ЛУ после неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ). Исследование OPBC-03/TAXIS является текущим международным исследованием III фазы, изучающим не меньшую эффективность лучевой терапии по сравнению с АД в отношении безрецидивной выживаемости у больных РМЖ с клинически положительными ЛУ [12, 15]. В исследовании TAXIS применяется индивидуальная подмышечная хирургия (TAS), которая состоит из удаления СЛУ, всех подозрительных на ошупь ЛУ, а также подтвержденных метастатических ЛУ [12, 16]. Цель ее состоит в том, чтобы выполнить как диагностическую процедуру стадирования, так и терапевтическое удаление пораженных ЛУ. Идея заключается в том, чтобы избирательно уменьшить узловую опухолевую нагрузку до точки, где ее можно

будет контролировать с помощью лучевой терапии. В ходе данного исследования в условиях первичной хирургии после выполнения TAS и интраоперационного подтверждения удаления пораженных ЛУ пациенты были случайным образом разделены для проведения лучевой терапии подмышечной области или для завершения АДД и проведения лучевой терапии без захвата подмышечной области, т. е. облучения молочной железы/грудной стенки. Первичной конечной точкой исследования является безрецидивная выживаемость с прогнозируемым анализом первичной конечной точки в 2029 г. [12]. Общий запланированный размер выборки для проверки не меньшей эффективности лучевой терапии по сравнению с АДД составлял 1500 пациентов.

Предварительно определенный подпроект исследования TAXIS после рандомизации первых 500 пациентов показал, что в условиях первичной хирургии из 335 пациентов у 296 (88,4 %) имелся HR+/HER2-фенотип опухоли. Среди этих пациентов в среднем 5 ЛУ были резецированы во время проведения TAS, 2 из которых оказались метастатическими, по сравнению с 19, из которых 4 были метастатическими, во время АДД. Впоследствии 100 пациентов перенесли завершающую АДД после TAS, по результатам которой медиана числа дополнительно удаленных положительных ЛУ составила 14, т. е. у 70 % пациентов имелось дополнительное поражение ЛУ, удаленное при АДД [12, 17]. Долгосрочное наблюдение за исследованием TAXIS покажет, является ли лучевая терапия онкологически не худшим методом лечения остаточной опухлевой нагрузки ЛУ, чем АДД.

Подмышечная хирургия у пациентов с полным патоморфологическим ответом изначально пораженных ЛУ после неoadъювантной терапии. Достижения в системных терапевтических подходах к лечению РМЖ привели к появлению нескольких неoadъювантных схем, особенно для HER2-положительного и трижды отрицательного подтипов РМЖ, демонстрирующих патоморфологический полный ответ (pathologic complete response, pCR) с частотой 58–67 %, и, следовательно, ставящих под сомнение необходимость чересчур радикального хирургического вмешательства [2, 18, 19]. Показатели pCR в подмышечной области у пациентов с изначальным статусом cN+ были исследованы в систематическом обзоре и метаанализе, включающем 57 531 пациента. Показатель pCR 13 % отмечен для люминального А, 18 % – для ER+/HER2-, 35 % – для люминального В, 45 % – для ER+/HER2+, 48 % – для трижды негативного и 60 % – для ER-/HER2+ подтипа РМЖ [2, 20].

Было проведено много исследований для оценки осуществимости и эффективности только БСЛУ после НАПХТ в качестве альтернативы АДД. Испытание NSABP B-27 представило первое доказательство того,

что БСЛУ может быть применимым вариантом в качестве альтернативы АДД у пациентов, перенесших НАПХТ [5, 21]. В ретроспективное исследование, проведенное Европейским институтом онкологии, были включены 396 пациентов с РМЖ cT1–4 и cN0–2, которые перешли в категорию cN0 или остались таковыми после НАПХТ с проведенной БСЛУ. По прошествии срока наблюдения, медиана которого составила 61 мес, общая выживаемость во всей когорте составила 90,7 %, при этом у изначально cN0-пациентов – 93,3 %, а у изначально cN1–2-пациентов – 86,3 %, что указывает на отсутствие существенного различия в обеих группах ($p = 0,12$). Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что БСЛУ приемлема у изначально cN1–2-пациентов с РМЖ, которые перешли в категорию cN0 после НАПХТ [5, 22].

В исследовании SENTINA (SENTinel NeoAdjuvant) пациенты с изначальным cN1–2-статусом, которые перешли в категорию cN0 после НАПХТ, подверглись БСЛУ и АДД. Поражение ЛУ ограничивалось СЛУ у 131 (58 %) из 226 пациентов [5, 23].

В исследовании GANEA2 (GAnglion sentinel apres chimiotherapie NEoAdjuvante) было включено 957 пациентов, получавших НАПХТ. Пациенты были разделены на группу cN0 и группу cN1 на основе поражения ЛУ, подтвержденного цитологически. После НАПХТ пациенты в группе cN0 получили БСЛУ, а в случае наличия пораженного СЛУ далее выполнялась АДД, в то время как пациенты в группе cN1 получили и БСЛУ, и АДД. Результаты показали, что отсутствие начального поражения ЛУ или отрицательный СЛУ после НАПХТ позволяют безопасно избежать ненужной АДД [5, 24].

В Нидерландском институте рака была разработана процедура маркировки подмышечных ЛУ с помощью радиоактивных йодных зерен (MARI) [25, 26]. В ходе исследования оценивались пациенты с цитологически подтвержденными метастазами в аксиллярных ЛУ (cN+). Стадирование подмышечной области до НАПХТ проводилось с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с использованием 18-фтордезоксиглюкозы: менее или более 4 подозрительных подмышечных ЛУ (cALN <4 или cALN ≥4), самый большой из которых помечался радиоактивным йодным зерном (узел MARI). После проведенной НАПХТ узел MARI удаляли и направляли на гистологическое исследование, и далее имело место 3 варианта лечения подмышечной области: отсутствие дальнейшего лечения (cALN <4, ypMARI-отрицательный), лучевая терапия подмышечной области (cALN <4, ypMARI-положительный или cALN ≥4, ypMARI-отрицательный) или АДД + лучевая терапия (cALN ≥4, ypMARI-положительный) [25].

Из 272 включенных женщин MARI-узел был опухоль-отрицательным у 56 (32 %) из 174 пациенток

в группе сALN <4 и у 43 (44 %) из 98 пациенток в группе сALN ≥4. Согласно протоколу, 56 (21 %) пациенток не получали дальнейшего лечения подмышечной области, 161 (59 %) пациентка получила лучевую терапию и 55 (20 %) – АДЛ с последующей лучевой терапией. Медиана срока наблюдения составила 3 года (межквартильный размах 1,9–4,1). У 5 пациенток (1 не получила дальнейшего лечения, 4 получили лучевую терапию) имелись метастазы в подмышечной области. Частота ложноотрицательных результатов в данном исследовании составила 7 %, трехлетний безрецидивный период для подмышечной области – 98 % (95 % доверительный интервал 96–100). Деэскалация лечения подмышечной области в соответствии с протоколом MARI предотвратила проведение АДЛ у 80 % пациенток изначально категории сN+ [25].

На основе этой методологии было начато исследование RISAS (локализация радиоактивного йодного семени в подмышечной области с процедурой БСЛУ), в котором положительный ЛУ маркировали йодным семенем перед НАПХТ и удаляли вместе с СЛУ после ее завершения. Пациенты, включенные в исследование, впоследствии прошли завершающую АДЛ. В данном случае частота ложноотрицательных результатов составила 3,5 % [25, 27].

Международное многоцентровое ретроспективное исследование ОРВС-04/ОМА, направленное на оценку эффективности применения методики БСЛУ в сравнении с описанной выше индивидуальной подмышечной хирургией (TAS) у пациенток изначально категории сN+, переходящих в категорию урN0 после НАПХТ, включило 1144 пациента. В ходе исследования БСЛУ была выполнена у 666 пациенток, TAS – у 478. Хотя больше ЛУ было удалено с помощью БСЛУ (медиана числа ЛУ – 4) по сравнению с TAS (медиана числа ЛУ – 3), обе техники продемонстрировали очень низкие показатели 3-летней частоты рецидива в подмышечной области (БСЛУ – 0,5 %, TAS – 0,8 %, $p = 0,55$) [12].

Таким образом, текущие исследования, направленные на деэскалацию объема хирургического лечения у пациенток изначально категории сN+, переходящих в категорию урN0 после НАПХТ, показывают обнадеживающие результаты в пользу отказа в будущем от агрессивной АДЛ и выбора щадящих методов хирургии аксиллярных ЛУ в виде БСЛУ и TAS у данной категории пациенток.

Аксиллярная лимфаденэктомия в составе современной комплексной терапии пациенток с раком молочной железы

Усилия по деэскалации подмышечной хирургии при РМЖ привели к серьезным изменениям в парадигмах лечения, уменьшив радикальность операций, проводимых на аксиллярном лимфоколлекторе. Текущие исследования указывают на то, что показания

для уменьшения радикальности хирургического вмешательства в дальнейшем будут только расширяться. Однако пока выполнение АДЛ нельзя полностью исключить, и она показана в определенных клинических случаях.

Несмотря на то что в настоящее время БСЛУ является «золотым стандартом» у пациенток с ранним РМЖ, ее выполнение различается в странах и медицинских организациях с разным уровнем дохода. По данным исследования GlobalSurg 3, в 2021 г. у пациенток с РМЖ в странах с высокими, выше среднего и низкими доходами:

- БСЛУ не проводилась или невозможно выполнение техники в данной клинике – 0,8; 21,2 и 10,6 % соответственно;
- БСЛУ не проводилась, но техника доступна для выполнения в данной клинике – 24,2; 38,1 и 58,9 % соответственно;
- применялась одиночная техника БСЛУ – 39,2; 22,8 и 17,6 % соответственно;
- применялась двойная техника БСЛУ – 34,3; 15,6 и 6,7 % соответственно.

При этом подмышечная лимфодиссекция не выполнялась в 75,3; 36,3 и 26,9 % случаев, а выполнялась – в 23,6; 62,2 и 69,4 % случаев лечения РМЖ соответственно [28, 29]. Таким образом, до сих пор достаточно большое число пациенток сталкивается с последствиями выполнения АДЛ, ухудшающими качество их жизни.

Последствия проведения хирургического вмешательства на аксиллярном лимфоколлекторе обычно включают лимфедему и отек руки, дефицит отведения руки и хроническую боль и/или потерю чувствительности. Исследование OTOASOR предоставило информацию о значительном увеличении показателей сопутствующих последствий (лимфедема, отек руки, боль в руке, парестезия и снижение подвижности плеча) в группе АДЛ (15,3 %) по сравнению с группой БСЛУ (4,7 %) через год после операции. В подгруппе пациенток, получавших АДЛ с последующей лучевой терапией, отмечена еще более высокая частота осложнений – 31,5 % [2, 10].

В рандомизированном контролируемом исследовании ALMANAC качество жизни пациенток и последствия проведения операций на подмышечной области исследовались в качестве первичных конечных точек. По результатам исследования, лимфедема возникала значительно чаще у пациенток, получавших АДЛ (умеренная или тяжелая: 13 % в группе АДЛ против 5 % в группе БСЛУ через 12 мес), сенсорные нарушения также были более распространены в группе АДЛ (62 % против 16 % в группе БСЛУ через 1 мес после операции и 31 % против 11 % через 12 мес) [2, 30]. Отек руки ≥1 см отмечен у 37 % пациенток, повергшихся АДЛ, и у 1 % пациенток с БСЛУ через 24 мес. Снижение подвижности руки <80 % было зарегистрировано

у 21 % пациентов — и только у тех, которым выполнялась АЛД. Периодическая (34 % после АЛД против 7 % после БСЛУ) и постоянная (5 % после АЛД против 1 % после БСЛУ) боль в подмышечной области также чаще встречалась у пациентов с АЛД через 24 мес [2].

Совсем недавно показатели лимфедемы после НАПХТ и АЛД были оценены в исследовании ACOSOG Z1071. Здесь в подгруппе пациентов, перенесших АЛД, для симптомов лимфедемы была отмечена кумулятивная 3-летняя заболеваемость 37,8 %, причем увеличение объема руки на 10 % наблюдалось в 58,4 % случаев, а увеличение объема на 20 % — в 36,9 % случаев. Неoadъювантная системная терапия в течение 143 сут была значимым фактором риска развития тяжелой лимфедемы в многомерном анализе, что подчеркивает необходимость поиска надежных доказательств онкологической безопасности деэскалационной хирургии подмышечной области [2, 31].

Заключение

Подмышечная хирургия у пациентов с РМЖ эволюционировала от сверхрадикальных операций

в сторону менее инвазивных подходов, а появление новых и совершенствование существующих диагностических методов значительно повысили частоту обнаружения метастатического поражения подмышечных ЛУ, что позволяет более точно локализовать целевые узлы и применять более персонализированную хирургическую технику. Снижение радикальности хирургического воздействия на аксиллярный лимфоколлектор, в свою очередь, привело к уменьшению травматичности, за счет чего также снизилось количество осложнений после операции, что сказалось на повышении качества жизни пациентов. Проводимые исследования обладают обнадеживающими данными о том, что в дальнейшем показания для проведения аксиллярной лимфаденэктомии будут только уменьшаться. Однако остается значительная часть пациентов, у которых аксиллярная лимфодиссекция пока не может быть устранена и до сих пор проводится в достаточной большой доле случаев с вытекающими отсюда последствиями в виде снижения качества жизни пациентов и развития у них специфических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beck A.C., Morrow M. Axillary lymph node dissection: Dead or still alive? *Breast* 2023;69:469–75. DOI: 10.1016/j.breast.2023.01.009
2. Heidinger M., Knauer M., Tausch C., Weber W.P. Tailored axillary surgery — a novel concept for clinically node positive breast cancer. *Breast* 2023;69:281–9. DOI: 10.1016/j.breast.2023.03.005
3. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567–75. DOI: 10.1056/NEJMoa020128
4. Louis-Sylvestre C., Clough K., Asselain B. et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:97–101. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.108
5. Wu T., Long Q., Zeng L. et al. Axillary lymph node metastasis in breast cancer: From historical axillary surgery to updated advances in the preoperative diagnosis and axillary management. *BMC Surg* 2025;25(1):81. DOI: 10.1186/s12893-025-02802-2
6. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2
7. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70278-4
8. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
9. Bartels S.A.L., Donker M., Poncet C. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer: 10-year results of the randomized controlled EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *J Clin Oncol* 2022. DOI: 10.1200/JCO.22.01565
10. Sávolt Péley G., Polgár C., Udvarhelyi N. et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The optimal treatment of the axilla — surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:672–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.12.011
11. Tinterri C., Gentile D., Gatzemeier W. et al. Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in T1–2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: The SINODAR-ONE multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2022;29:5732–44. DOI: 10.1245/s10434-022-11866-w
12. Heidinger M., Weber W.P. Axillary surgery for breast cancer in 2024. *Cancers (Basel)* 2024;16(9):1623. DOI: 10.3390/cancers16091623
13. Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C. et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1557–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
14. Hughes K.S., Schnaper L.A., Bellon J.R. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2615

15. Henke G., Knauer M., Ribi K. et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): Study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. *Trials* 2018;19:667. DOI: 10.1186/s13063-018-3021-9
16. Weber W.P., Heidinger M., Hayoz S. et al. Impact of imaging-guided localization on performance of tailored axillary surgery in patients with clinically node-positive breast cancer: Prospective cohort study within TAXIS (OPBC-03, SAKK 23/16, IBCSG 57-18, ABCSG-53, GBG 101). *Ann Surg Oncol* 2023;31:344–55. DOI: 10.1245/s10434-023-14404-4
17. Weber W.P., Matrai Z., Hayoz S. et al. Association of axillary dissection with systemic therapy in patients with clinically node-positive breast cancer. *JAMA Surg* 2023;158:1013–21. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2840
18. Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H. et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy *versus* placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1090–100. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X
19. Schmid P., Cortes J., Pusztai L. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:810–21. DOI: 10.1056/nejmoa1910549
20. Samiei S., Simons J.M., Engelen S.M.E. et al. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2021;156. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0891
21. Yan M., Abdi M.A., Falkson C. Axillary management in breast cancer patients: A comprehensive review of the key trials. *Clin Breast Cancer* 2018;18(6):e1251–9.
22. Galimberti V., Ribeiro Fontana S.K., Maisonneuve P. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(3):361–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.11.019
23. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609–18.
24. Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P. et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: The GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173(2):343–52. DOI: 10.1007/s10549-018-5004-7
25. Van Loevezijn A.A., van der Noorda M.E.M., Stokkel M.P.M. et al. Three-year follow-up of de-escalated axillary treatment after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer: The MARI-protocol. *Breast Cancer Res Treat* 2022;193(1):37–48. DOI: 10.1007/s10549-022-06545-z
26. Donker M., Straver M.E., Wesseling J. et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261:378–82. DOI: 10.1097/sla.0000000000000558
27. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–2023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303–10. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70460-7
28. Андреев Д.А., Кашурников А.Ю., Завьялов А.А. Анализ объема хирургического лечения рака молочной железы в странах с низким ассоциированным индексом «смертность/заболеваемость» (обзор). *Злокачественные опухоли* 2021;11(1):9–19.
Andreev D.A., Kashurnikov A.Yu., Zavyalov A.A. Analysis of the volume of surgical treatment of breast cancer in countries with a low associated mortality/incidence index (review). *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Neoplasms* 2021;11(1):9–19. (In Russ.).
29. GlobalSurg Collaborative and National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: A multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *Lancet* 2021;397:387–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00001-5
30. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy *versus* standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599–609. DOI: 10.1093/jnci/djj158
31. Armer J.M., Ballman K.V., McCall L. et al. Factors associated with lymphedema in women with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and axillary dissection. *JAMA Surg* 2019;154:800–9. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1742

Вклад авторов

А.Х. Исмагилов, И.Ф. Камалетдинов: обзор публикаций по теме статьи и их анализ;

Х.М. Губайдулин, А.Р. Габдрахманова: написание статьи.

Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov, I.F. Kamaletdinov: review of publications on the topic of the article and their analysis;

Kh.M. Gubayduln, A.R. Gabdrakhmanova: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Х. Исмагилов / A.Kh. Ismagilov: <https://orcid.org/0000-0003-4205-6507>

И.Ф. Камалетдинов / I.F. Kamalutdinov: <https://orcid.org/0000-0003-4725-967X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.04.2025. **Принята к публикации:** 13.05.2025. **Опубликована онлайн:** 15.11.2025.

Article submitted: 22.04.2025. **Accepted for publication:** 13.05.2025. **Published online:** 15.11.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-57-64>

Предоперационный тест на гормоночувствительность как инструмент персонализации системной терапии больных раком молочной железы

М.В. Родионова¹, В.В. Родионов¹, В.В. Кометова¹, О.В. Бурменская¹, В.К. Боженко^{1,2}, Л.А. Ашрафян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

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

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием. Люминальные опухоли молочной железы составляют до 75 % всех случаев рака молочной железы. Однако даже внутри этой большой группы имеются существенные отличия в особенностях течения и терапевтического ответа заболевания на гормонотерапию, что диктует необходимость изучения и учета всех доступных биологических характеристик злокачественного новообразования для формирования оптимальной тактики лечения. В настоящее время вопрос о назначении адъювантной терапии больным раком молочной железы в основном решается на основании клинико-патологических факторов. Мультигенные сигнатуры, которые помогли бы в персонализации системной терапии, в настоящее время в нашей стране недоступны. По этой причине идет постоянный поиск инструментов, которые могли бы действительно прогнозировать эффективность гормонотерапии на ранних этапах лечения. Одним из таких инструментов является предоперационный тест на гормоночувствительность.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, Ki-67, гормонотерапия, биомаркер, предоперационный тест

Для цитирования: Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В. и др. Предоперационный тест на гормоночувствительность как инструмент персонализации системной терапии больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):57–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-57-64>

Preoperative hormone sensitivity test as a tool for personalizing systemic therapy in breast cancer patients

M. V. Rodionova¹, V. V. Rodionov¹, V. V. Kometova¹, O. V. Burmenskaya¹, V. K. Bozhenko^{1,2}, L. A. Ashrafyan¹

¹V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

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

Breast cancer is a heterogeneous disease. Luminal breast cancers account for up to 75 % of all breast cancer cases. However, even within this large group, there are significant differences in the course of the disease and therapeutic response to endocrine therapy, which dictates the need to explore and consider all available biological characteristics of the malignant tumor in optimal treatment decision making. Currently, adjuvant therapy for patients with breast cancer is mainly based on clinical and pathological factors. Multigene signatures that would help in personalizing systemic therapy are currently not available in our country. Therefore, there is a constant search for tools that could effectively predict the effectiveness of endocrine therapy at the early stages of treatment. One of such tools is a preoperative hormone sensitivity test.

Keywords: breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67, hormone therapy, biomarker, preoperative test

For citation: Rodionova M.V., Rodionov V.V., Kometova V.V. et al. Preoperative hormone sensitivity test as a tool for personalizing systemic therapy in breast cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):57–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-57-64>

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее актуальной проблемой современной онкологии, что в первую очередь обусловлено высокой заболеваемостью. Согласно данным GLOBOCAN – совместного проекта Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства исследований рака, в 2022 г. в мире было зарегистрировано >2 308 897 новых больных РМЖ, что составило 11,6 % всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. В Российской Федерации в 2023 г. выявлено 82 499 новых случаев РМЖ, при этом заболеваемость составила 105,37 случая на 100 тыс. женского населения [2]. Именно РМЖ в нашей стране занимает 2-е место в структуре общей онкологической заболеваемости после опухолей кожи, составляя 12,3 %, в то время как в структуре женской онкологической заболеваемости он лидирует на протяжении уже многих лет, достигая 22,5 %, причем прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 22,94 %. РМЖ продолжает оставаться ведущей причиной онкологической смертности среди женщин: на его долю приходится 6,9 % всех случаев смерти от ЗНО в мире и 665 684 случая смерти в год (GLOBOCAN, 2022) [1]. В Российской Федерации смертность от РМЖ (грубый показатель) в 2023 г. составила 23,73 случая на 100 тыс. женского населения, причем в течение последних 10 лет этот показатель уменьшился на 16,22 % [2]. Снижение смертности, с одной стороны, связано с улучшением ранней диагностики (так, в 2024 г. РМЖ I стадии был диагностирован у 34,0 % пациентов, тогда как 10 лет назад – лишь у 23,6 % [3]), с другой – обусловлено внедрением в клиническую практику эффективной адъювантной терапии, которая в первую очередь зависит от максимальной индивидуализации лечения [4, 5]. Персонализированная терапия ЗНО подразумевает назначение пациентам оптимального лечения согласно их индивидуальным особенностям, включая генетический профиль и молекулярные характеристики конкретных опухолей. Персонализированная медицина в онкологии особенно важна: ни в какой другой специальности коридор между эффективностью и токсичностью лечения не является столь узким, а различия между пациентами – столь существенными. Мы имеем дело не только со значительными различиями между ЗНО различных органов, но и с выраженной гетерогенностью опухолей одного типа. РМЖ является биологически неоднородным заболеванием.

Особенности течения, лечения и прогноза РМЖ определяются прежде всего молекулярно-биологическим подтипом опухоли, что обуславливает исключительную важность корректной дифференцировки данного заболевания с учетом биологических свойств опухоли. Гормоноположительные или люминальные опухоли молочной железы составляют до 75 % всех случаев РМЖ. Однако даже внутри этой большой группы имеются существенные отличия в особенностях течения и терапевтического ответа заболевания на гормонотерапию (ГТ), что диктует необходимость изучения и учета всех доступных биологических характеристик злокачественного новообразования для формирования оптимальной тактики лечения. Основой адъювантного системного лечения люминального РМЖ является ГТ, однако для люминального В подтипа добавление к лечению курсов химиотерапии (ХТ) может принести дополнительную пользу даже на ранних стадиях болезни. В то же время применение цитотоксической терапии в адъювантном режиме для люминального А подтипа даже при метастатическом поражении лимфатических узлов не улучшает результаты лечения. Таким образом, для того чтобы оптимально спланировать адъювантную системную терапию люминального РМЖ, клиницист должен обладать инструментом, действительно прогнозирующим эффективность ГТ на ранних этапах лечения.

В настоящее время вопрос о назначении адъювантной ХТ в основном решается на основании клинико-патологических факторов неблагоприятного прогноза, таких как наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N+), высокая степень злокачественности (G₃), низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР) и/или отсутствие экспрессии прогестероновых рецепторов (ПР), высокий Ki-67, молодой возраст пациентки. К сожалению, если основываться исключительно на клинико-морфологических факторах неблагоприятного прогноза, риск прогрессирования заболевания зачастую переоценивается. Кроме того, каждый из этих факторов, взятый в отдельности, свидетельствует лишь о возможном риске прогрессирования, равном ~20 % в течение 5 лет. При этом практически невозможно идентифицировать и отделить больных, имеющих высокий шанс попасть в эти 20 %, от тех 80 % пациенток, которые с большей долей вероятности избегают этой участи [6].

Профили мультигенной экспрессии значительно расширили наши возможности в прогнозировании

отдаленных рецидивов заболевания при эстроген-рецептор-положительном РМЖ после хирургического вмешательства и ГТ [7]. Мультигенные сигнатуры используются в сочетании с различными клиническими характеристиками для уточнения группы пациентов, у которых дополнительная ХТ реально может улучшить прогноз заболевания. Наиболее известными в настоящее время мультигенными сигнатурами, позволяющими определить риск рецидива, являются Oncotype DX (Recurrence Score, RS) (Genomic Health), Prosigna (Risk of Recurrence) на основе PAM50 (NanoString Technologies), Breast Cancer Index (Biotheranostics), EndoPredict (EPclin) (Myriad Genetics) и 70-генная сигнатура MammaPrint (Netherlands Cancer Institute). Представленные сигнатуры одобрены рядом клинических рекомендаций и регулярно используются клиницистами в некоторых странах [8–12]. Однако, несмотря на прогностическую ценность мультигенных сигнатур, имеется ряд проблем, которые лимитируют их использование.

Так, в Великобритании было проведено исследование ОРТИМА, которое сравнивало результаты различных генетических тестов и показало их умеренную конкордантность [13]. В исследование было включено 330 больных, которым одновременно выполнялись тесты Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, MammaTyper, NexCourseBreast (IHC4-AQUA) и Blueprint. Результаты оказались неожиданными: только в 39,4 % случаев опухоли были классифицированы одинаково всеми тестами, в 60,6 % случаев же они были отнесены к разным категориям риска, что соответствует конкордантности определения степени злокачественности опухоли 3 разными патоморфологами. Иными словами, если по результатам одного теста опухоль относится к группе высокого риска, то по данным другого она может относиться к группе низкого риска, что, безусловно, снижает доверие к этим тестам.

Препятствует широкому практическому применению мультигенных тестов также их высокая стоимость – от 3,5 до 4,5 тыс. долларов. Прежде всего по этой причине Oncotype DX проводится примерно у 1/3 пациентов с гормонозависимым РМЖ в США и менее чем у 20 % больных в ряде европейских стран [6]. Кроме того, данные сигнатуры не зарегистрированы на территории Российской Федерации. В России имеется единственная зарегистрированная мультигенная сигнатура для оценки риска рецидива РМЖ – «Глобал Индекс РМЖ[®]» (регистрационное удостоверение № РЗН2019/8152 от 27 февраля 2019 г.). В основе этого молекулярного теста лежит определение профиля экспрессии 24 генов с целью определения риска появления метастазов в течение 10 лет у пациенток с гормонозависимым РМЖ. Но главная проблема, лимитирующая использование данной сигнатуры в рутинной практике, связана с тем, что она не внесена в клинические рекомендации.

По этой причине идет поиск более доступных и дешевых методов персонификации адъювантной терапии РМЖ. Одним из таких методов является предоперационный тест на гормоночувствительность, который заключается в краткосрочном (2–4 нед) назначении гормональных препаратов на дооперационном этапе. Оценка динамики пролиферативной активности опухоли по изменению уровня Ki-67 и экспрессии гормональных рецепторов позволяет спрогнозировать клинический ответ и оценить эффективность ГТ *in vivo*, и, соответственно, избавить часть пациентов от ненужной высокотоксичной ХТ.

Впервые попытка оценить чувствительность опухоли к неoadъювантной ГТ с использованием индекса пролиферации Ki-67 была предпринята М. Dowsett и соавт. в 1998 г. [14]. В пилотное исследование были включены пациентки ($n = 21$) с первично-операбельным РМЖ, у которых иммуноцитохимически в материале аспирационной биопсии определяли исходные показатели экспрессии ЭР, ПР и Ki-67, а также методом проточной цитофлуориметрии – плоидность и фракцию клеток в S-фазе (SPF). Повторное аналогичное исследование проводилось через 2 и 8 нед после ежедневного приема тамоксифена в дозе 20 мг/сут. Объективный ответ оценивался клинически с использованием критериев The Union for International Cancer Control (UICC). Двенадцать пациенток ответили на лечение (в 2 случаях был зарегистрирован полный ответ, в 10 – частичный), у 7 пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания. Клинический ответ был зарегистрирован преимущественно у пациенток с положительным статусом ЭР ($p = 0,002$), ПР ($p = 0,006$) и низкой фракцией SPF ($p = 0,06$). После 2 нед приема тамоксифена в группе пациенток, ответивших на терапию, средний показатель Ki-67 (доля окрашенных клеток) снизился в среднем в 4,8 раза, а в группе не ответивших на лечение – остался практически без изменения ($p = 0,005$). В то же время статистически значимого изменения SPF зарегистрировано не было. Снижение уровня экспрессии ЭР относительно исходного было отмечено у 3 из 15 пациенток, причем все они ответили на лечение. Повышение экспрессии ПР наблюдалось у 7 из 17 пациенток, у 6 из которых наблюдался объективный ответ. Похожие изменения уровней экспрессии ЭР и ПР были получены и через 8 нед приема тамоксифена, однако снижение Ki-67 и SPF в этом временном интервале не коррелировало с клиническим ответом. Авторы сделали вывод о том, что снижение Ki-67 и уровня экспрессии ЭР, а также повышение экспрессии ПР на фоне краткосрочного приема тамоксифена могут прогнозировать терапевтический ответ на ГТ.

В 2000 г. были опубликованы результаты исследования аналогичного дизайна, в котором у 54 больных РМЖ изменение маркеров оценивалось на 14-й

и 60-й дни предоперационной терапии тамоксифеном [15]. Результаты однофакторного анализа показали, что исходные уровни ЭР и ПР являются статистически значимыми предиктивными факторами ответа на ГТ ($p < 0,0001$ и $< 0,003$ соответственно). Повышение уровня экспрессии ПР и снижение Ki-67 через 2 нед приема тамоксифена статистически значимо свидетельствовало о чувствительности опухоли к ГТ ($p < 0,03$ и $< 0,04$ соответственно). Напротив, отсутствие экспрессии ЭР, наличие метастатических лимфатических узлов и отсутствие снижения Ki-67 после 2 нед приема тамоксифена статистически значимо коррелировало с повышенным риском рецидивирования РМЖ ($p < 0,05$). В данном исследовании хирургическое лечение пациенткам не проводилось из-за наличия сопутствующей патологии или преклонного возраста, а безрецидивный период оценивался от начала лечения до появления отдаленных метастазов.

Попытка оценить информативность динамики изменения Ki-67 относительно исходного уровня в прогнозировании клинического ответа и в оценке эффективности гормональных препаратов была предпринята в крупном мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании IMPACT [16]. В исследование вошло 330 пациенток в период постменопаузы с первично-операбельным или местнораспространенным условно операбельным эстроген-рецептор-положительным РМЖ. Пациентки были рандомизированы в группы терапии тамоксифеном 20 мг/сут, анастрозолом 1 мг/сут и комбинацией этих препаратов в равной пропорции. Иммуногистохимическое определение ЭР, ПР, HER2 и Ki-67 проводилось в материале трепанобиопсии до начала лечения и через 2 нед, а также в операционном материале через 12 нед терапии. Окончательно в анализируемую группу вошло 259 пациенток. Во всех группах показано статистически значимое снижение уровня Ki-67 после 2 и 12 нед лечения. Причем снижение было статистически значимо выше в группе анастрозола в сравнении с группой тамоксифена ($p = 0,004$ и $0,001$ соответственно), в то время как между группами тамоксифена и комбинации препаратов статистически значимых различий не отмечено ($p = 0,6$ и $0,912$ соответственно). Снижение Ki-67 относительно исходного уровня отмечено на 2-й (75,3 % vs 61,7 %) и 12-й неделе (73,2 % vs 67,3 %) терапии в группах анастрозола и тамоксифена. Обращает на себя внимание тот факт, что эти изменения были более выражены в группе пациенток, у которых регистрировался объективный ответ. Вместе с тем только в группе тамоксифена снижение Ki-67 в группе пациенток с объективным ответом было статистически значимо ($p = 0,013$).

В процессе ГТ изменялся и рецепторный статус опухолей. На 12-й неделе отмечалось снижение уровня экспрессии ЭР как в группе тамоксифена, так

и в группе анастрозола ($p < 0,05$). В группе анастрозола также было отмечено значительное снижение экспрессии ПР на 2-й и на 12-й неделе наблюдения — на 41 и 82 % соответственно. В то же время в группе тамоксифена уровень экспрессии ПР повышался на 48 % на 2-й неделе лечения, а к 12-й неделе практически возвращался к исходным значениям.

Кроме того, в работе была выявлена статистически значимая корреляция между снижением уровня Ki-67 и повышением экспрессии ПР в группе тамоксифена, однако в группе анастрозола ее не выявлено. Отмеченное повышение уровня ПР в группе тамоксифена контрастирует со значительным подавлением экспрессии данных рецепторов в группе анастрозола. Однако разнонаправленное изменение уровня ПР в обеих группах прямо и статистически значимо коррелирует с подавлением пролиферативной активности опухоли. Снижение уровня экспрессии ПР на фоне приема анастрозола говорит об эффективности депривации эстрогенов вследствие зависимости ПР от эстрогенов, а повышение уровня ПР в группе тамоксифена является индикатором агонистического эффекта на их ген, что также является индикатором биологической чувствительности опухоли. Феномен раннего увеличения экспрессии ПР и повышенной чувствительности опухолевых клеток к ГТ был описан А. Howel и соавт. еще в 1987 г. [17].

При анализе результатов неoadьювантной ГТ РМЖ в исследовании IMPACT в сравнении с данными эффективности адьювантной ГТ в исследовании ATAC был выявлен ряд закономерностей. В первом исследовании критерием эффективности терапии были объективный ответ и динамика изменения молекулярных маркеров, во втором — показатель безрецидивной выживаемости. При медиане наблюдения 100 мес в исследовании ATAC, включавшем 9366 пациенток с эстроген-рецептор-положительным РМЖ в постменопаузе, показано увеличение безрецидивной выживаемости на 27 % в группе анастрозола по сравнению с группой тамоксифена [18]. Характер изменения уровня Ki-67 в исследовании IMPACT как через 2 нед, так и через 12 нед ГТ зеркально коррелировал с показателями безрецидивной выживаемости в исследовании ATAC. Таким образом, краткосрочные пилотные проекты с оценкой молекулярных опухолевых маркеров в динамике могут быть рекомендованы для обоснования проведения в дальнейшем крупномасштабных дорогостоящих исследований. Тем не менее невозможно полностью отказаться от рандомизированных исследований III фазы, так как только результаты исследования ATAC не выявили статистически значимых различий в эффективности тамоксифена и анастрозола по показателю общей выживаемости при сроке наблюдения 100 мес ($p = 0,7$) [18].

Имеется еще один важный аспект исследования IMPACT. В отличие от стандартных адьювантных

исследований, оценивающих отдаленные показатели выживаемости, неоадьювантная модель с оценкой молекулярных опухолевых маркеров в качестве предиктивных факторов позволяет выявить резистентность опухоли к ГТ уже на ранних этапах лечения. На основании полученных данных в исследовании IMPACT в группе анастрозола у 52 из 56 пациенток с эстроген-рецептор-положительным РМЖ после двухнедельного приема препарата отмечалось снижение пролиферации опухолевых клеток, что свидетельствовало о том, что терапия ингибиторами ароматазы в подавляющем числе случаев оказалась эффективной. Однако характер динамических изменений показателя Ki-67 в период от 2 до 12 нед терапии существенно различался внутри этой группы пациенток. У большинства из них (85 %) снижение показателя Ki-67, отмеченное спустя 2 нед от начала терапии, нарастало вплоть до 12-й недели на фоне продолжившейся неоадьювантной терапии. У 15 % больных, напротив, к 12-й неделе от начала лечения снижение показателя Ki-67 останавливалось, а в некоторых случаях был отмечен его рост, что может являться биологическим свидетельством ранней приобретенной резистентности к проводимой терапии. Это теоретическое предположение было подтверждено клиническими данными: безрецидивная выживаемость пациенток с приобретенной резистентностью не отличалась от таковой у пациенток с резистентностью *de novo* и была статистически значимо ниже по сравнению с группой больных, у которых наблюдалось длительное стойкое снижение Ki-67. Таким образом, динамическая оценка пролиферативной активности опухоли делает возможным использование биомаркеров в исследованиях таргетных препаратов по преодолению приобретенной опухолью гормонорезистентности.

Существует ряд других исследований по неоадьювантной ГТ РМЖ, в которых Ki-67 интенсивно изучался как предиктор терапевтической эффективности гормональных препаратов.

В работу А. DeCensi и соавт. (2011) было включено 120 женщин с гормонозависимым РМЖ в пре- и постменопаузе, которым на дооперационном этапе в течение 4 нед назначался тамоксифен 20 мг/сут [19]. При сроке наблюдения, составившем 7,2 года, пациентки с Ki-67 после лечения во II (14–19 %), III (20–29 %) и верхнем (≥ 30 %) квартилях имели риск рецидива заболевания 2,92 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–8,96), 4,37 (95 % ДИ 1,56–12,25) и 6,05 (95 % ДИ 2,07–17,65) соответственно по сравнению с представительницами нижнего квартиля (< 14 %) ($p = 0,001$). Риск рецидива составлял 2,2 % (95 % ДИ 0,9–5,0) на каждый балл увеличения исходного Ki-67 ($p = 0,076$) и 5,0 % (95 % ДИ 2,3–7,7) на каждый балл увеличения Ki-67 после приема тамоксифена ($p < 0,001$). Смертность была в 5,5 (95 % ДИ 1,26–23,16) раза выше у па-

циенток с Ki-67 ≥ 20 % после приема препарата, чем у пациенток с Ki-67 < 20 % ($p = 0,006$). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что кратковременное неоадьювантное применение тамоксифена является хорошим предиктором безрецидивной и общей выживаемости. Поэтому предоперационный тест на гормоночувствительность может успешно использоваться в качестве дополнительного суррогатного биомаркера для персонализации адьювантного лечения и в скрининге новых лекарственных препаратов.

РОЕТИС представляет собой многоцентровое исследование III фазы, в котором 4480 пациенток в постменопаузе с гормоноположительным ранним РМЖ были рандомизированы в группу краткосрочного (14 6ббсут) пред- и периоперационного назначения ингибиторов ароматазы (летрозол или анастрозол) и в группу контроля [20]. Данные РОЕТИС показали, что пациентки с низким исходным уровнем Ki-67 (< 10 %) имели низкий риск рецидива – 4,3 % при HER2-отрицательном РМЖ и 10,1 % при HER2-положительном РМЖ. Одновременно авторы обратили внимание на тот факт, что среди пациенток с изначально высоким Ki-67 через 2 нед терапии Ki-67 уменьшился до уровня низкого у 73 % больных. И эта группа имела более благоприятный прогноз – 5-летний риск рецидива составил 8,4 % в сравнении с 21,5 % у пациенток, у которых уровень Ki-67 оставался высоким. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что большинству пациенток с базовым низким уровнем Ki-67 или при снижении последнего после предоперационного теста на гормоночувствительность можно рекомендовать только адьювантную ГТ, в то время как пациенткам, у которых после двухнедельного курса ГТ Ki-67 остается высоким, необходимо дополнительно назначать адьювантную ХТ или искать новые терапевтические подходы.

Подобный подход к назначению адьювантной системной терапии у пациенток с ранними стадиями РМЖ, базирующийся на оценке динамики Ki-67 в процессе кратковременной (3 нед) предоперационной ГТ, представлен в многоцентровом проспективном, рандомизированном исследовании ADAPT [21]. Всего в исследование было включено 5625 пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ. Из них 2290 пациенток получали исключительно ГТ и относились к группе pN0–1 (отсутствие метастазов в лимфатические узлы или наличие метастазов в 1–3 лимфатических узла). Контрольную группу ($n = 868$) составили пациентки группы низкого рецидива на основании 21-генной сигнатуры ($RS \leq 11$). В экспериментальную группу вошли пациентки ($n = 1422$) умеренного риска ($RS 12–25$) со снижением Ki-67 до уровня ≤ 10 % на фоне кратковременной предоперационной ГТ. Все остальные

пациентки, включая группы N0–1, RS 12–25 без ответа на ГТ, получали высокодозную ХТ с последующей ГТ.

Среди 3756 пациенток, у которых была доступна информация об уровне Ki-67 после предоперационного теста, у 59,9 % наблюдался ответ на ГТ. Ki-67 чаще снижался при использовании ингибиторов ароматазы, чем тамоксифена: 78,1 % против 41,1 % ($p < 0,001$). Среди небольшого числа (9 %) пациенток в постменопаузе, получавших тамоксифен, ответ на ГТ отмечен у 54,4 %; среди еще меньшего (2 %) числа больных в пременопаузе, получавших ингибиторы ароматазы в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, ответ на ГТ отмечен у 64,7 %. Ответ на ГТ напрямую зависел от распространенности опухолевого процесса, но даже при статусе N2–3 составлял около 50 %.

В общей группе данные в отношении RS и ответа на ГТ были доступны для 4203 пациенток. Ответ на ГТ составил 78,8 % при RS 0–11 ($n = 825$), 62,2 % при RS 12–25 ($n = 2651$) и 32,7 % при RS >25 ($n = 727$); таким образом, он напрямую зависел от риска рецидива по данным мультигенной сигнатуры ($p < 0,001$). Среди 868 пациенток с pN0–1 и RS 0–11 средний базовый и постэндокринный уровни Ki-67 составили 15 и 5 % соответственно. Среди 724 из 868 пациенток с документированным Ki-67 после ГТ у 81,1 % был зарегистрирован ответ (в группе ингибиторов ароматазы – 94,4 %, в группе тамоксифена – 61,7 %). Среди всех пациенток ($n = 2162$) с документально подтвержденными N0–1 и RS 12–25 и измеренным после теста Ki-67 медиана исходного и постэндокринного уровней маркера пролиферативной активности составила 20 и 10 % соответственно. Из этих пациенток у 67,9 % наблюдался ответ на ГТ (у 86,7 % – при применении ингибиторов ароматазы, у 47,4 % – при приеме тамоксифена). Среди пациенток, у которых получен ответ на ГТ, медиана исходного и постэндокринного уровней Ki-67 составила 15 и 5 % соответственно. Таким образом, пациентки, демонстрирующие ответ на ГТ, как правило, изначально имели более низкий исходный уровень Ki-67, и именно у этой когорты больных

наблюдалось более значительное снижение Ki-67 в процессе теста на гормоночувствительность. Напротив, среди не ответивших на ГТ пациенток медиана постэндокринного уровня Ki-67 составила 20 %, причем этот уровень не снижался в сравнении с базовым значением.

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в экспериментальной и контрольной группах составил 95,6 % вместо 96,3 % и только 92,8 % для пациенток, не ответивших на ГТ; пятилетняя общая выживаемость – 97,3 % вместо 98,0 % и только 96,7 % для пациенток, не ответивших на ГТ.

У пациенток в возрасте ≤ 50 лет 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 97,4 % в экспериментальной группе, 96,8 % – в контрольной группе и 92,5 % – у больных, у которых не получен ответ на лечение. У пациенток старше 50 лет данный показатель составил 95,1; 96,1 и 93,6 % соответственно.

Таким образом, авторы сделали справедливый вывод о том, что как мультигенная сигнатура, так и предоперационный тест на гормоночувствительность могут быть эффективными инструментами при отказе от адъювантной ХТ у больных РМЖ с ограниченным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (≤ 3).

Вместе с тем остается целый ряд вопросов, которые пока не имеют ответов. Вот только некоторые из них:

1. При оценке результатов теста на гормоночувствительность необходимо учитывать базовые и конечные уровни Ki-67 или динамику снижения данного показателя?
2. Какова оптимальная продолжительность теста на гормоночувствительность?
3. Улучшит ли результаты теста на гормоночувствительность добавление овариальной супрессии к тамоксифену у пациенток в пременопаузе?
4. Имеется ли корреляция уровня экспрессии ЭР, ПР и Ki-67, оцениваемого иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами в процессе предоперационного теста на гормоночувствительность?

Чтобы ответить на эти и другие вопросы, безусловно, требуется проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63.
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. 276 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. 276 p. (In Russ.).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с. Situation with cancer care in Russia in 2024. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 275 p. (In Russ.).

4. Rossi L., Stevens D., Pierga J. et al. Impact of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival: a real-world population. *PLoS One* 2015;10(7):e0132853. DOI: 10.1371/journal.pone.0132853
5. Hara F., Shien T., Iwata H. Prognostic impact of adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive and HER2-negative T1a/bN0M0 breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2023;202(3):473–83. DOI: 10.1007/s10549-023-07097-6
6. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические инструменты, облегчающие выбор адъювантной лекарственной терапии у больных операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы. *Злокачественные опухоли* 2024;14(2):51–7. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-003
Tyulyandin S.A., Stenina M.B., Frolova M.A. Practical tools to facilitate the choice of adjuvant systemic therapy for resectable luminal HER2-negative breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):51–7. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-003
7. Massagué J. Sorting out breast-cancer gene signatures. *N Engl J Med* 2007;356(3):294–7. DOI: 10.1056/NEJMe068292
8. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289
9. Duffy M.J., Harbeck N., Nap M. et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017;75:284–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.017
10. Andre F., Ismaila N., Henry N.L. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update – Integration of Results From TAILORx. *JCO* 2019;37:1956–64. DOI: 10.1200/JCO.19.00945
11. Curigliano G., Burstein H.J., Gnani M. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.001
12. Loibl S., André F., Bachelot T. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35(2):159–82. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016
13. Bartlett J.M., Bayani J., Marshall A. et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(9):1–9. DOI: 10.1093/jnci/djw050
14. Makris A., Powles T., Allred D.C. et al. Changes in hormone receptors and proliferation markers in tamoxifen treated breast cancer patients and the relationship with response. *Breast Cancer Res. Treat* 1998;48(1):11–20. DOI: 10.1023/a:1005973529921
15. Cuzick J., Dowsett M., Pineda S. et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4273–8. DOI: 10.1023/a:1005973529921
16. Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R. et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 2005;11:951–8.
17. Howell A., Harland R.N., Barnes D.M. et al. Endocrine therapy for advanced carcinoma of the breast: relationship between the effect of tamoxifen upon concentrations of progesterone receptor and subsequent response to treatment. *Cancer Res* 1987;47(1):300–4.
18. ATAC Trialists' Group, Forbes J.F., Cuzick J. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9(1):45–53. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70385-6
19. DeCensi A., Guerrieri-Gonzaga A., Gandini S. et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index after short-term presurgical tamoxifen in women with ER-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22(3):582–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq427
20. Smith I., Robertson J., Kilburn L. et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki-67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1443–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30677-X
21. Nitz U., Gluz O., Kümmel S. et al. Endocrine therapy response and 21-gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2– early breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:2557–67. DOI: 10.1200/JCO.21.02759

Вклад авторов

М.В. Родионова: написание статьи;
В.В. Родионов: концепция и дизайн исследования, написание статьи;
В.В. Кометова, О.В. Бурменская, В.К. Боженко: редактирование статьи;
Л.А. Ашрафян: концепция и дизайн исследования.

Authors' contributions

M.V. Rodionova: article writing;
V.V. Rodionov: study concept and design, article writing;
V.V. Kometova, O.V. Burmenskaya, V.K. Bozhenko: article editing;
L.A. Ashrafyan: study concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Родионова / M.V. Rodionova: <https://orcid.org/0000-0002-0658-1454>
В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>
В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>
О.В. Бурменская / O.V. Burmenskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>
В.К. Боженко / V.K. Bozhenko: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>
Л.А. Ашрафян / L.A. Ashrafyan: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

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

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках Государственного задания «Персонализации адъювантной терапии больных с люминальными HER2-негативными подтипами рака молочной железы с использованием предоперационного теста на гормоночувствительность» (номер государственного учета в системе ЕГИСУ НИОКТР: 124020600031-3).
Funding. The work was carried out with partial financial support for scientific research within the framework of the State Task “Personalization of adjuvant therapy for patients with luminal HER2-negative subtypes of breast cancer using a preoperative hormone sensitivity test” (state registration number in the EGISU NIOKTR system: 124020600031-3).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-65-67>

Всегда ли нужны менструации для наступления беременности у больных раком молочной железы?

М.Ю. Шеремет¹, А.Э. Протасова¹⁻³, А.Н. Туромша¹¹ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;²ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2**Контакты:** Марина Юрьевна Шеремет sheremet-my@avaclinic.ru

Представлен клинический случай наступления беременности у больной раком молочной железы на фоне адъювантной гормонотерапии тамоксифеном. Пациентке было проведено комбинированное лечение: неoadъювантная химиотерапия с овариальной супрессией, органосохраняющая операция, лучевая терапия и дальнейшая гормонотерапия после отмены овариальной супрессии. Клинический случай подчеркивает необходимость информирования пациенток о риске наступления беременности без восстановления менструальной функции на фоне приема тамоксифена и важность надежной контрацепции.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, тамоксифен, химиотерапия, гормонотерапия, овариальная супрессия, аменорея

Для цитирования: Шеремет М.Ю., Протасова А.Э., Туромша А.Н. Всегда ли нужны менструации для наступления беременности у больных раком молочной железы? Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):65–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-65-67>

Are menses always necessary for pregnancy in patients with breast cancer?

M. Yu. Sheremet¹, A. E. Protasova¹⁻³, A. N. Turomsha¹¹AVA-PETER LLC; Build. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;³V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia**Contacts:** Marina Yuryevna Sheremet sheremet-my@avaclinic.ru

A clinical case of pregnancy in a patient with breast cancer during adjuvant hormonal therapy with tamoxifen is presented. The patient underwent combined treatment: neoadjuvant chemotherapy with ovarian suppression, organ-preserving surgery, radiation therapy and further hormonal therapy after the cancellation of ovarian suppression. The clinical case emphasizes the need to inform patients about the risk of pregnancy without restoration of menstrual function during tamoxifen intake and the importance of reliable contraception.

Keywords: breast cancer, pregnancy, tamoxifen, chemotherapy, hormone therapy, ovarian suppression, amenorrhea

For citation: Sheremet M. Yu., Protasova A. E., Turomsha A. N. Are menses always necessary for pregnancy in patients with breast cancer? Opuhkholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(3):65–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-65-67>

Менструальный цикл — регулярное естественное изменение, происходящее в женской репродуктивной системе. Он необходим для созревания ооцитов

и подготовки матки к беременности, что обеспечивается изменениями уровней различных гормонов. Овариальный цикл включает фолликулярную фазу, овуляцию

и лютеиновую фазу. Под воздействием фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, выделяемых гипофизом, стимулируется рост фолликулов в яичниках, а затем происходит овуляция [1].

Неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы у молодых женщин в репродуктивном возрасте поставил задачу разработки эффективных методов сохранения фертильности [2]. Одним из таких методов является овариальная супрессия, которая может применяться на этапе как неoadъювантной, так и адъювантной химиотерапии.

Овариальная супрессия подразумевает подавление функции яичников хирургическим, лучевым или лекарственным методом. Лекарственная супрессия достигается введением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, что снижает секрецию лютеинизирующего гормона гипофизом и приводит к уменьшению концентрации эстрадиола до постменопаузального уровня. Овариальная супрессия используется как метод сохранения фертильности при проведении химиотерапии у молодых пациенток и назначается за 3–4 нед до начала лечения.

Тамоксифен, препарат из группы антиэстрогенов, широко применяется для лечения рака молочной железы. Однако прием тамоксифена во время беременности может приводить к серьезным врожденным порокам развития плода, таким как деформации скелета и органов зрения [3]. Выявлено, что его применение может быть связано с увеличением риска возникновения различных пороков развития у плода до 25 % [4]. Это подчеркивает важность информирования пациенток о сохранении репродуктивной функции на фоне приема тамоксифена [5].

Клинический случай

Пациентка А., 1981 г.р., возраст на момент установления диагноза — 39 лет. Обратилась к маммологу с жалобами на выраженную болезненность молочных желез в апреле 2021 г. Ультразвуковое исследование: подозрение на локализованный фибroadеноматоз, BI-RADS 4A. От биопсии и дообследования отказалась. Из анамнеза известно, что у пациентки была 1 беременность, закончившаяся срочными родами через естественные родовые пути. Лактация длилась до 1 года. Пациентка ежегодно обследовалась по поводу гиперпролактинемии, микроаденомы гипофиза, до 2011 г. принимала достинекс.

Спустя полгода наблюдения пациентка вновь обратилась к маммологу с жалобами на увеличение аксиллярных лимфатических узлов. Была выполнена трепанобиопсия, подтвердившая инвазивную карциному молочной железы. Иммуногистохимическое исследование: рецепторы эстрогенов — 8 баллов, рецепторы прогестерона —

7 баллов, Ki-67 — 60 %, HER2—. Мутации в генах BRCA1/2 методом полимеразной цепной реакции не выявлены.

С учетом биологического профиля опухоли пациентке назначена неoadъювантная химиотерапия с проведением овариальной супрессии за 4 нед до начала лечения для сохранения репродуктивной функции. В ноябре 2021 г. введена первая инъекция агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (гозерелина), с этого момента менструации прекратились. Химиотерапия завершилась в мае 2022 г. достижением полного регресса опухоли.

В июне 2022 г. в Германии пациентке проведена органосохраняющая операция с биопсией сигнальных лимфатических узлов и курс лучевой терапии. В июле 2022 г. отменена овариальная супрессия, назначена гормонотерапия: тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно. После отмены овариальной супрессии менструальная функция не восстановилась. Пациентка продолжила гормонотерапию и наблюдение у онколога. Очередное контрольное обследование было выполнено в январе 2023 г., по данным которого подтверждена ремиссия заболевания.

В марте 2023 г., на фоне аменореи в течение 1 года 4 мес, пациентка обратилась к гинекологу с жалобами на тянущие боли внизу живота. По результатам гинекологического осмотра тело матки увеличено до размера, соответствующего 6-недельной беременности. Пациентка направлена на ультразвуковое исследование органов малого таза, которое выявило маточную беременность на сроке 6 нед.

Несмотря на консультации специалистов, предупреждающих о рисках, пациентка решила сохранить беременность. Однако через 2 нед была диагностирована неразвивающаяся беременность, и выполнено ее прерывание. На момент регистрации отсутствия сердцебиения плода пациентка не принимала тамоксифен 3 дня. Прием тамоксифена возобновлен.

Частота наступления нежелательной беременности у онкологических пациенток в 3 раза выше, чем в популяции [6]. Этот показатель подчеркивает важность назначения надежных методов контрацепции. Данный клинический случай демонстрирует возможность наступления беременности без восстановления менструальной функции и на фоне адъювантной гормонотерапии тамоксифеном без применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. При благоприятном течении беременности, наступившей на фоне приема тамоксифена, значительно повышается риск внутриутробных пороков развития плода [7, 8]. Врач-онколог должен акцентировать внимание на профилактике нежелательной беременности и информировать о возможных последствиях перед началом приема тамоксифена [9]. Такие меры помогут снизить риск развития осложнений и обеспечить более безопасное лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1008 с.
Gynecology: national guidelines. Eds.: G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova et al. 2nd edn., revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 1008 p. (In Russ.).
2. Partridge A.H., Hughes M.E., Warner E.T. et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol* 2016;34:3308–14. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8013
3. Barthelmes L., Gateley C.A. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004;13:446–51. DOI: 10.1016/j.breast.2004.08.007
4. Braems G., Denys H., De Wever O. et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011;16(11):1547–51. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0121
5. Jyoti B., Bharat Ch., Ankita N. et al. Pregnancy on tamoxifen: Case-report and review of literature. *South Asian J Cancer* 2016;5(4):209, 210. DOI: 10.4103/2278-330X.195347
6. Ives A., Saunders C., Bulsara M. et al. Pregnancy after breast cancer: Population-based study. *BMJ* 2007;334:194. DOI: 10.1136/bmj.39035.667176.55
7. Buonomo B., Brunello A., Noli S. et al. Tamoxifen exposure during pregnancy: A Systematic review and three more cases. *Breast Care (Basel)* 2020;15(2):148–56. DOI: 10.1159/000501473
8. Tewari K., Bonebrake R.G., Asrat T. et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997;350:18. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)24029-8
9. Han S.N., Kesic V.I., van Calsteren K. et al. Cancer in pregnancy: A survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167(1):18–2. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.026

Вклад авторов

М.Ю. Шеремет, А.Э. Протасова, А.Н. Туромша: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

Authors' contributions

M.Yu. Sheremet, A.E. Protasova, A.N. Turomsha: obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

А.Н. Туромша / A.N. Turomsha: <https://orcid.org/0009-0008-4164-2372>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-68-81>



Мультимодальная оптическая когерентная томография тканей молочной железы в уточняющей диагностике ранних форм рака молочной железы: разбор клинических случаев

Д.А. Воронцов¹, Е.В. Губарькова², Е.Б. Киселева², А.А. Советский³, В.Ю. Зайцев³, С.С. Кузнецов¹, П.А. Будай¹, М.А. Сироткина², С.В. Гамаюнов¹, А.Г. Манихас⁴

¹ГАОУ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

²ГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1;

³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук»; Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Екатерина Владимировна Губарькова kgybarkova@mail.ru

Эффективная мультимодальная диагностика типа опухоли и интраоперационная оценка чистоты краев резекции являются главными показателями для снижения риска развития местного рецидива после органосохраняющих операций (ОСО) у пациентов с ранним раком молочной железы. Применение новых высокоразрешающих методов визуализации, комплексный подход к анализу данных и численная обработка изображений позволят повысить общую эффективность диагностики и хирургического лечения опухолей на ранних стадиях.

Целью представленных клинических наблюдений являлась демонстрация преимуществ комплексного подхода к диагностике рака молочной железы, включающего, помимо стандартной ультразвуковой эластографии, исследование тканей методом мультимодальной оптической когерентной томографии (ОКТ) в режимах визуализации структуры и расчета жесткости ткани.

Мы демонстрируем клинические примеры 2 злокачественных опухолей молочной железы со схожим диагнозом «инвазивный рак неспецифического типа, средней степени злокачественности, T1–2N0M0». Пациентам были проведены предоперационное стандартное ультразвуковое исследование и последующая ОСО с дополнительной интраоперационной мультимодальной ОКТ в режимах структурной ОКТ с визуализацией коэффициента затухания и ОКТ-эластографии с расчетом модуля Юнга в килопаскалях. Рассматриваются примеры опухоли, которая по результатам предоперационной компрессионной ультразвуковой эластографии была ошибочно классифицирована как доброкачественная, и другой опухоли, которая была классифицирована правильно – как злокачественная. Последовавшее за ОСО изучение тканей методом мультимодальной ОКТ позволило установить, что оба случая демонстрируют признаки злокачественности: количественная обработка структурных ОКТ-изображений тканей молочной железы выявила в обоих случаях снижение коэффициента затухания ОКТ-сигнала ($<4 \text{ мм}^{-1}$), что характерно для опухолевой ткани; построенные по данным ОКТ карты жесткости демонстрировали высокие значения жесткости ($>400 \text{ кПа}$), которые указывали на наличие опухолевых клеток/ткани в обоих случаях, что было подтверждено при гистологическом исследовании. Установлено, что по сравнению с ультразвуковой эластографией и структурной ОКТ метод ОКТ-эластографии позволяет более точно определить злокачественные опухоли и четко визуализировать границу между неопухолевой и опухолевой тканями молочной железы.

Мультимодальная ОКТ с комплексным расчетом коэффициента затухания ОКТ-сигнала и значений жесткости имеет определенный потенциал для улучшения интраоперационной оценки особенностей структуры опухоли и определения границ резекции рака молочной железы при ОСО.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющая операция, край резекции, граница опухоли, мультимодальная оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография – эластография, ультразвуковая эластография

Для цитирования: Воронцов Д.А., Губарькова Е.В., Киселева Е.Б. и др. Мультимодальная оптическая когерентная томография тканей молочной железы в уточняющей диагностике ранних форм рака молочной железы: разбор

клинических случаев. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):68–81.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-68-81>

Multimodal optical coherence tomography of breast tissue in clarifying diagnostics of early forms of breast cancer: analysis of clinical cases

D.A. Vorontsov¹, E.V. Gubarkova², E.B. Kiseleva², A.A. Sovetsky³, V.Yu. Zaitsev³, S.S. Kuznetsov¹, P.A. Buday¹, M.A. Sirotkina², S.V. Gamayunov¹, A.G. Manikhas⁴

¹Research Institute of Clinical Oncology “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary”; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Ploshchad Minina and Pozharskogo, Nizhny Novgorod 603950, Russia;

³Federal Research Center “A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences”; 46 Ulyanova St., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

⁴A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Gubarkova kgubarkova@mail.ru

Efficient multimodal diagnostics of tumor type and intraoperative assessment of resection margins purity are the main indicators for reducing the risk of local recurrence after organ-preserving surgery (OPS) in patients with early breast cancer. The use of new high-resolution imaging techniques, an integrated approach to data analysis and numerical image processing will improve the overall efficiency of diagnostics and surgical treatment of tumors at early stages. The objective of the presented clinical observations was to demonstrate the advantages of an integrated approach to breast cancer diagnostics, which includes, in addition to standard ultrasound elastography, tissue examination by multimodal optical coherence tomography (OCT) in the modes of visualizing the structure and calculating tissue stiffness.

We demonstrate clinical examples of two malignant breast tumors with a similar diagnosis of “invasive cancer of a non-specific type, moderate malignancy, T1–2N0M0”. The patients underwent preoperative standard ultrasound examination and subsequent OPS with additional intraoperative multimodal OCT in the modes of structural OCT with visualization of the attenuation coefficient and OCT-elastography with calculation of Young modulus in kilopascals. The examples of a tumor that was erroneously classified as benign according to the results of preoperative compression ultrasound elastography and another tumor that was correctly classified as malignant are considering. Post-operative tissue examination using multimodal OCT allowed us to establish that both cases demonstrate features of malignancy: quantitative processing of structural OCT images of the mammary gland tissues revealed a decrease in the attenuation coefficient of the OCT signal ($<4 \text{ mm}^{-1}$) in both cases, which is typical for tumor tissue; stiffness maps constructed from the OCT data demonstrated high stiffness values ($>400 \text{ kPa}$), which indicated the presence of tumor cells/tissue in both cases, which was confirmed by histological examination. It has been established that, compared with ultrasound elastography and structural OCT, OCT-elastography method allows more accurate determination of malignant tumors and clear visualization of the boundary between non-tumor and tumor tissues of the mammary gland.

Multimodal OCT with complex calculation of the OCT signal attenuation coefficient and stiffness values has a certain potential for improving the intraoperative assessment of tumor structure features and determining the resection margins of breast cancer in OPS.

Keywords: breast cancer, organ-preserving surgery, resection margin, tumor boundary, multimodal optical coherence tomography, optical coherence tomography-elastography, ultrasound elastography

For citation: Vorontsov D.A., Gubarkova E.V., Kiseleva E.B. et al. Multimodal optical coherence tomography of breast tissue in clarifying diagnostics of early forms of breast cancer: analysis of clinical cases. Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(3):68–81. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-68-81>

Заболеваемость раком молочной железы (PMЖ) неуклонно растет с каждым годом как в России, так и во всем мире [1, 2]. Это наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин, особенно в возрасте старше 50 лет. Раннее обнаружение опухоли является ключом к успешному лечению заболевания, а также позволяет

использовать более гибкие варианты лечения, включая органосохраняющие операции (ОСО) [3, 4]. При этом сохраняется клиническая потребность в интраоперационном определении отрицательного края резекции [5, 6]. PMЖ представляет собой гетерогенное заболевание с различными молекулярно-биологическими

и морфологическими особенностями, которые могут отражаться на различных методах инструментальной визуализации [7].

Как известно, ранний РМЖ относится к трудно-диагностируемым формам. «Золотым стандартом» в диагностике непальпируемых опухолей молочных желез является маммография, но в ряде случаев ультразвуковой (УЗ) метод является более информативным. Исследования в области визуализации РМЖ с применением накопленных данных инструментальной диагностики способствовали развитию новых методов, таких как эластография, которые позволили повысить эффективность диагностики ранних непальпируемых форм РМЖ на основе сравнения жесткости опухолевой и окружающей ее нормальной ткани молочной железы [8]. В основе УЗ-эластографии (в компрессионном варианте) лежит измерение относительной информации о жесткости/эластичности ткани, получаемой при механическом внешнем воздействии на орган [9]. В молочной железе злокачественные опухоли, как правило, более жесткие, чем доброкачественные поражения, и известно, что по сравнению с обычной структурной визуализацией метод эластографии может значительно повысить точность диагностики признаков злокачественности в ткани молочной железы. Современные УЗ-системы с режимом эластографии способны не только отличить злокачественную опухоль от доброкачественной, но и предоставить сведения о некоторых структурных особенностях опухоли [10]. Однако результаты исследования зависят от умения оператора в совершенстве владеть маневрами внешнего воздействия, деформирующего целевую ткань: показано, что многие детали могут исказить изображение [10, 11]. Кроме того, метод УЗ-эластографии из-за низкого разрешения не может быть применен интраоперационно для обнаружения небольших зон скопления опухолевых клеток (<100 мкм) и оценки границ резекции опухоли в пределах 1–2 мм.

В настоящее время при проведении ОСО у больных РМЖ доступны несколько методов интраоперационной оценки края резекции, однако все они имеют свои недостатки. Так, широко распространенным традиционным микроскопическим методом, таким как анализ замороженных срезов и цитологическое исследование мазков-отпечатков, свойственны свои ошибки и трудности проведения [12–14]. До сих пор не найден метод, который смог бы интраоперационно, неинвазивно, в реальном времени, объективно обеспечить отрицательный край резекции, а также определить особенности структуры опухоли для оценки ее точных границ резекции. На попытку локально охарактеризовать опухолевую ткань и провести оценку края резекции направлен ряд оптических технологий, таких как рамановская спектроскопия [15], флуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне [16, 17]

и оптическая когерентная томография (ОКТ) [18–23]. Эти оптические методы позволяют с помощью специальных зондов напрямую визуализировать либо участки в удаленном образце, либо стенки раневой поверхности. В частности, с помощью ОКТ можно в реальном времени без введения контрастных агентов получать изображения подповерхностных структур тканей с микронным разрешением на высокой скорости, что позволяет визуализировать все края в интраоперационные сроки. Кроме того, ОКТ имеет глубину проникновения 1–2 мм в ткани, что достаточно для оценки краев опухоли [3, 21, 23]. Несмотря на перечисленные преимущества метода, в ряде случаев на ОКТ-изображениях трудно дифференцировать опухоль и доброкачественную фиброзную ткань, поскольку обе эти ткани плотные и могут генерировать одинаковый, визуально схожий по интенсивности ОКТ-сигнал [23, 24]. Для усиления контрастности ОКТ-изображений в тканях молочной железы в настоящее время применяются модификации метода, включая поляризационно-чувствительную ОКТ, которая измеряет двулучепреломление ткани [25, 26], также проводится вычисление коэффициента затухания ОКТ-сигнала [27, 28] и визуализируются упругие свойства ткани с помощью количественной эластографии [29, 30].

В этой статье мы впервые демонстрируем комплексное параллельное клиническое наблюдение сложных случаев ранних форм РМЖ с помощью мультимодальной визуализации рассматриваемого заболевания методами ультразвукового исследования (УЗИ) и ОКТ с режимом компрессионной эластографии, чтобы потенциально улучшить интраоперационную оценку как особенностей самой опухоли, так и границ ее резекции при проведении ОСО. Представлены примеры 2 сложных клинических случаев ранних форм РМЖ, для диагностики которых использовалось предоперационное УЗИ, интраоперационно – ОКТ в режимах структурной визуализации с численной обработкой сигнала и компрессионной ОКТ-эластографии. Сравнение результатов исследований показало преимущества метода ОКТ: структурная визуализация может потенциально улучшить интраоперационную оценку морфологических особенностей опухоли, а компрессионная ОКТ-эластография – границ ее резекции при проведении ОСО.

Представленные клинические случаи 2 пациентов – К. (62 лет) и Г. (68 лет) – являются частью большого клинического исследования, проведение которого было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 28 сентября 2018 г.) и ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (протокол № 12 от 23 декабря 2021 г.). Обе

пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенткам был проведен стандартный комплекс предоперационных исследований: маммография в 2 проекциях, УЗИ молочных желез и регионарных зон, включая УЗ-эластографию, тонкоигольная пункционная биопсия объемного новообразования молочной железы с цитологическим исследованием, трепанобиопсия новообразований с последующим иммуногистохимическим исследованием. В обоих случаях был верифицирован РМЖ T1–2N0M0 (G₂) стадии. Размер новообразований составлял $\sim 10 \pm 10$ мм (категория BI-RADS 5); признаки мультифокальности и мультицентричности опухоли, диссеминации отсутствовали.

Пациенткам была выполнена ОСО в объеме радикальной резекции с лимфодиссекцией. Образцы молочной железы из центральной части опухолевого узла с окружающей неопухолевого тканью были исследованы методом мультимодальной ОКТ в течение 1 ч после взятия материала, после чего промаркированы гистологической тушью и направлены на плановое патоморфологическое исследование.

Ультразвуковое исследование проводилось в предоперационный период и включало получение УЗ-изображений в В-режиме и цветных карт деформации в режиме компрессионной УЗ-эластографии. Использован медицинский сканер RS-80A (Samsung Medison, Корея) с линейным датчиком 3–12 МГц, разрешением 500 мкм в В-режиме и глубиной сканирования 4–5 см. Карты деформации получены в реальном времени с использованием цветовой палитры, соответствующей степени деформации; синий цвет соответствовал жестким тканям (низкая деформация), а красный – мягким областям (высокая деформация). В последующем для разделения доброкачественных и злокачественных новообразований были использованы специальная шкала эластичности (Tsukuba score) и отношение деформации (сравнение деформации жировой ткани с деформацией объекта) [31].

Оценка новообразований молочной железы, проводимая по шкале Tsukuba, включает 5 типов эластограммы (1–5), которые визуальным образом отражают степень жесткости новообразования в зависимости от соотношения зеленых и синих участков в его структуре [32]: 0 баллов – кистозное новообразование; 1 балл – опухолевый узел высокой деформации, при этом все поражение окрашено в зеленый цвет (доброкачественное новообразование); 2 балла – поражение с мозаичным узором зеленого, красного и синего цветов (вероятно доброкачественное); 3 балла – поражение с синим цветом в центре и зеленым на периферии (сомнительно доброкачественное или злокачественное новообразование); 4 балла – узел низкой деформации, при котором все поражение окрашено в синий цвет без окружающей области (подозрение на злокачественное

новообразование); 5 баллов – очаг низкой деформации с синей окружающей областью (злокачественное новообразование).

Для более объективной идентификации доброкачественных и злокачественных поражений был применен полуколичественный подход к анализу изображений УЗ-эластографии с использованием численного соотношения (коэффициента деформации). Для этого выделялись 2 области интереса в виде окружностей: одна внутри новообразования, другая – на участке жировой ткани (референтной) вне очага, после чего автоматически рассчитывалось отношение жесткостей в этих областях с вычислением коэффициента деформации (strain ratio). Значение коэффициента деформации $>3,0$ свидетельствовало о злокачественном новообразовании молочной железы, $<3,0$ – о доброкачественном узлом новообразовании [33, 34].

Мультимодальная ОКТ проводилась интраоперационно после резекции молочной железы и включала получение *ex vivo* структурных ОКТ-изображений тканей в псевдокоричневой палитре и цветных карт жесткости (ОКТ-эластографических изображений) в режиме компрессионной ОКТ-эластографии. Использована спектральная мультимодальная ОКТ-система (ООО «БиоМедТех», Россия) с комплексным получением структурных и эластографических изображений в реальном времени. В приборе используется зондирующее излучение с центральной длиной волны 1310 нм, шириной спектра 100 нм и мощностью на объекте 20 мВт. Разрешение по глубине (в воздухе) составляет ~ 15 мкм, поперечное разрешение ~ 20 мкм, глубина сканирования в воздухе ~ 2 мм, скорость получения спектральных отсчетов на приемной линейке – 20 кГц/с, запись 3D-изображения размером $2,4 \times 2,4 \times 1,25$ мм³ занимает 26 с [35, 36]. Прибор оснащен торцевым волоконно-оптическим зондом с внешним диаметром объектива 10 мм. Трехмерные ОКТ-изображения получали контактным способом с шагом 2 мм для обеспечения перекрытия соседних ОКТ-изображений и удобства последующей сшивки изображений.

Все полученные структурные ОКТ-изображения проходили визуальный и количественный анализ. Для этого из каждого трехмерного изображения (набор из 256×256 В-сканов) брали центральный В-скан – двумерное ОКТ-изображение поперечного среза ткани. Каждое такое изображение анализировали как с точки зрения уровня исходного сигнала (светлые оттенки желтого соответствуют высокому уровню ОКТ-сигнала, а оттенки темно-коричневого – низкому), так и после количественной обработки сигнала – вычисления коэффициента затухания (μ) и построения цветокодированных карт, где спектр цветов от красного до синего указывает на значения коэффициента затухания от высоких (7 мм^{-1}) до нуля. Расчет коэффициента затухания является объективным и общепринятым

подходом, который описывает изменение скорости затухания ОКТ-сигнала с глубиной из-за рассеяния и поглощения зондирующего излучения и используется при оценке различных тканей [27, 28, 37]. Этот показатель позволяет улучшить контраст биологических структур и упростить дифференцировку нормальных и патологических тканей, в том числе при уточнении чистоты краев резекции.

Для обработки данных использовался подход с решением по глубине, подробно описанный А. Moiseev и соавт. (2023) [38]. Данный подход был первоначально предложен К.А. Vermeer и соавт. (2013) [39] и следует предположению о том, что коэффициент обратного рассеяния пропорционален коэффициенту затухания, а соотношение между коэффициентами постоянно в диапазоне глубины ОКТ-изображения. Используемая в данной работе модификация позволяет избежать системного смещения оценки коэффициента затухания, характерного для оригинального подхода [39], поскольку учитывает шум с ненулевым средним значением, присутствующий в распределениях измеренных абсолютных значений ОКТ-изображений. Чтобы уменьшить влияние спекл-шума на оценку локального коэффициента затухания, перед оценкой коэффициента затухания объем измеренных данных ОКТ усреднялся в локальном окне размером $3 \times 3 \times 3$ пикселя. Коэффициент затухания рассчитывался в каждом А-скане в диапазоне глубины 20–500 мкм для получения наиболее контрастных цветных карт и предоставления наилучшей информации о морфологии ткани молочной железы, что было показано в нашем предыдущем исследовании [28]. В данном исследовании для обеспечения точного сравнения с ОКТ-эластографией и гистологическими результатами распределения коэффициентов затухания по глубине были построены в виде поперечных (В-скан) карт с цветовой кодировкой. Полученное распределение значений коэффициента затухания ОКТ-сигнала позволило построить цветокодированные карты с цветовой кодировкой для каждого ОКТ-изображения, где оранжевый и красный цвета представляют области с высокими значениями коэффициента затухания, синий цвет — с низкими значениями коэффициента затухания, а голубой, зеленый и желтый цвета — со средними. На основе диапазона числовых значений коэффициента затухания была выбрана универсальная цветовая шкала, позволяющая дифференцировать ткани молочной железы в указанном цветовом диапазоне.

ОКТ-эластографические изображения, отражающие упругие свойства (жесткость) тканей молочной железы, получены сразу после записи структурных ОКТ-изображений. Для их построения использован принцип картирования деформаций, создаваемых в ткани прижатием ОКТ-зонда, получивший название компрессионной фазово-чувствительной ОКТ-элас-

тографии [40, 41]. В основе картирования деформации ткани лежит метод оценки межкадровой вариации градиента фазы сигнала между соседними В-сканами с использованием векторного метода, предложенного ранее [42, 43].

Для количественной оценки упругих свойств (модуля Юнга, кПа) ткани молочной железы был использован силиконовый слой с предварительно откалиброванной жесткостью [43, 44]. Тонкий (200–300 мкм) слой силикона (с модулем Юнга 100 кПа) наносился на поверхность исследуемого образца ткани и затем слегка сжимался ОКТ-зондом. Одновременное оценивание деформаций в калибровочном слое силикона и ткани в ходе ее нагружения зондом позволяет получать для нее зависимость «напряжение — деформация» [45, 46]. Модуль упругости Юнга ткани определяется как отношение деформации силикона, умноженной на жесткость силикона, к деформации ткани. В полученном двумерном ОКТ-эластографическом изображении разрешение было ниже, чем в исходных ОКТ-изображениях, и составляло ~40–50 мкм в обоих направлениях. Для количественной оценки и сравнительного анализа ОКТ-эластографических изображений ткани молочной железы был использован стандартизированный диапазон давления на ткань (2 ± 1 кПа). Такая стандартизация важна, поскольку исследования образцов РМЖ показали, что такие ткани обладают ярко выраженной нелинейностью, поэтому их модуль Юнга зависит от текущего напряжения [44, 47].

Полученные в данном исследовании ОКТ-эластографические изображения были представлены в виде карт с цветовой кодировкой для модуля Юнга (кПа) в диапазоне от нескольких единиц до 1000 кПа. Диапазон значений жесткости для ОКТ-эластографических изображений подобран так, чтобы цвета наилучшим образом отображали разные типы ткани (опухолевую и неопухолевую). Более жесткие области (с меньшей деформацией) показаны синим цветом, а более мягкие области (с большей деформацией) — красным.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование. После мультимодальной ОКТ на образце ткани молочной железы гистологической тушью отмечали область сканирования, ткани фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 48 ч, затем заливали в парафин, готовили гистологические срезы и проводили морфологический анализ. Плоскость, в которой получали серийные гистологические срезы, совпадала с плоскостью получения структурных изображений ОКТ и ОКТ-эластографии. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для установления общего клинического диагноза. Параллельно было проведено иммуногистохимическое окрашивание антителами к рецепторам эстрогенов и прогестерона, ядерному белку пролиферирующих клеток, онкопротеину HER2/neu. Гистологические препараты оценивали с помощью

микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия), оснащенного цифровой камерой DFC 245C.

Клинический случай 1

Пациентка К., 62 лет. В рамках диспансеризации по месту жительства при проведении первичного УЗИ молочной железы было выявлено очаговое новообразование правой молочной железы. Пациентка обратилась в онкологический центр с целью дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. Визуально в области границы верхних квадрантов правой молочной железы определялось новообразование до 2,0 см в диаметре, малосмещаемое, безболезненное. Периферические лимфатические узлы не определялись.

По результатам исследования были получены следующие пред-, интра- и послеоперационные данные.

Рентгеновская маммография: рентгенпризнаки *Вl mammae dextrae*, 2 × 2 см, категория *ВI-RADS 4c*.

Ультразвуковое исследование: гипоехогенное новообразование размером 18 × 14 мм с неровным нечетким контуром и наличием интранодулярного кровотока. Категория *ВI-RADS* справа 4в. Аксиллярные, подключичные и надключичные лимфатические узлы не изменены.

По данным компрессионной УЗ-эластографии данному поражению присвоены 3 балла по шкале *Tsukuba*

с синим цветом в центре и зеленым на периферии (сомнительно доброкачественное или злокачественное новообразование). Коэффициент деформации был равен 2,45, что типично для доброкачественных поражений (рис. 1).

Под контролем УЗИ полуавтоматической иглой 14G была выполнена core-биопсия (4 столбика) объемного новообразования. Патоморфологическое исследование трепанобиоптатов выявило фрагменты фиброзно-жировой ткани молочной железы с опухолевым ростом инвазивной карциномы неспецифического типа, трабекулярно-скиррозного строения, G₂.

Исходя из результатов ультразвукового и гистологического исследований при диагностическом поиске, установлен клинический диагноз: рак правой молочной железы T1cN0M0 G₂. С учетом медицинских показаний назначена операция в объеме радикальной резекции правой молочной железы.

Исследование послеоперационного образца ткани молочной железы с помощью мультимодальной ОКТ показало наличие РМЖ с переходом в окружающую неопухолевую ткань. На рис. 2 представлены структурные ОКТ-изображения (б), соответствующие им цветокодированные карты коэффициента затухания (в), ОКТ-эластографические изображения (г) и гистологическое изображение (д) изученного образца.

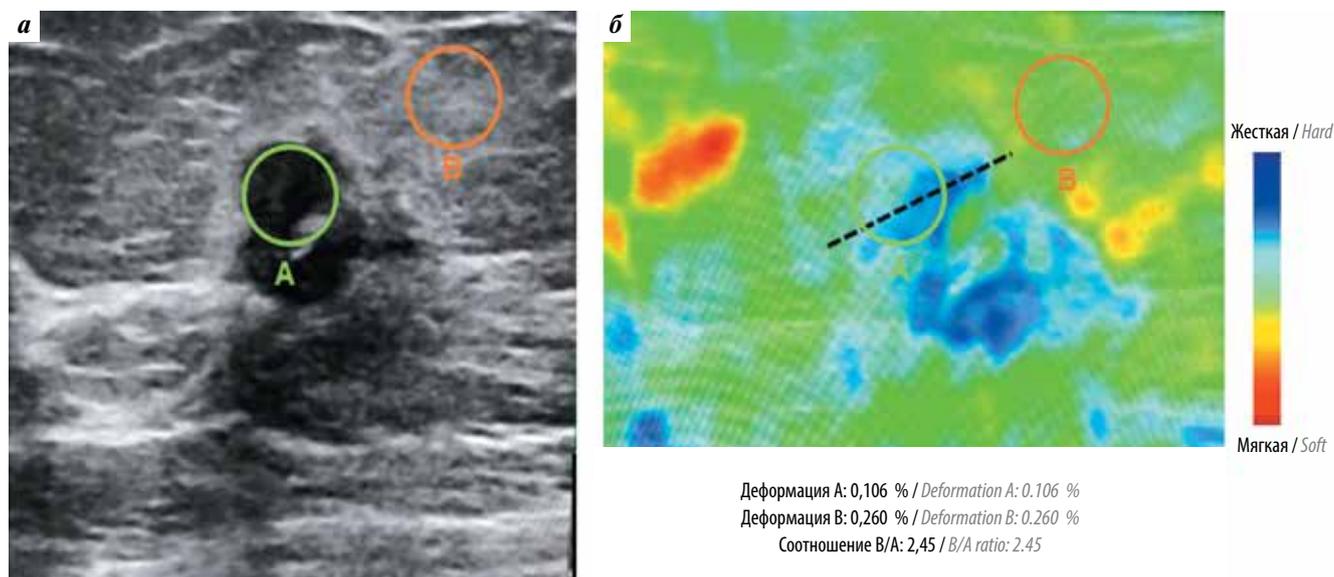


Рис. 1. Ультразвуковая картина новообразования молочной железы пациентки К.: а — изображение в В-режиме, поражение выглядит как гипоехогенная зона с неровным нечетким контуром и наличием интранодулярного кровотока; б — изображение в режиме ультразвуковой эластографии, поражение преимущественно голубого цвета, 2–3 балла по шкале *Tsukuba* — вероятно доброкачественное. Коэффициент деформации, измеренный путем оценки 2 зон интереса: внутри узла (круг зеленого цвета, А) и в области нормальной ткани молочной железы (круг оранжевого цвета, В), составил 2,45. Пунктирная линия внутри зеленого круга показывает направление, в котором были получены послеоперационные изображения мультимодальной оптической когерентной томографии и гистологические изображения

Fig. 1. Ultrasound image of the breast tumor of patient K.: a — image in B-mode, the lesion looks like a hypoechoic zone with an uneven fuzzy outline and the presence of intranodular blood flow; б — image in ultrasound elastography mode, the lesion is predominantly blue, 2–3 points on the *Tsukuba* scale — probably benign. The strain coefficient measured by assessing 2 regions of interest: inside the node (green circle, A) and in the area of normal breast tissue (orange circle, B), was 2.45. The dotted line inside the green circle shows the direction in which the postoperative multimodal optical coherence tomography images and histological images were obtained

На структурном ОКТ-изображении слева однородный высокий уровень ОКТ-сигнала соответствует опухолевым клеткам и опухолевой строме, скорость затухания сигнала варьирует; неоднородный уровень ОКТ-сигнала с особой «сотовой» структурой с низким уровнем ОКТ-сигнала, наблюдаемый на изображении справа, указывает на области жировой ткани с единичными прослойками соединительной ткани и небольшими скоплениями опухолевых клеток на границе хирургического края резекции (см. рис. 2, б).

На рис. 2 (в) представлено то же самое ОКТ-изображение, но в виде распределения значений коэффициента затухания ОКТ-сигнала. В работе [28] нами было показано, что количественная обработка и цветовая кодировка помогают дополнительно контрастировать разные ткани молочной железы: нормальные, доброкачественные и злокачественные. Слева на цветокодированной карте коэффициента затухания (см. рис. 2, в) преобладают средние значения затухания ($3-6 \text{ мм}^{-1}$, красно-желтые цвета), указывающие на наличие опухолевого узла: скопления опухолевых клеток в окружающей опухолевой строме. В середине изображения и ближе к правому краю, где проходит граница края резекции, низкие значения коэффициента затухания ($1-3 \text{ мм}^{-1}$, сине-голубые области), морфологически соответствующие отдельно расположенным группам опухолевых клеток, чередуются с вытянутыми лентообразными областями с высокими значениями коэффициента затухания ($>6 \text{ мм}^{-1}$, красно-бордовый цвет) — соединительной тканью. Стоит отметить, что жировая ткань также характеризуется низкими значениями коэффициента затухания ($1-3 \text{ мм}^{-1}$, сине-голубые цвета) и не дифференцируется от опухолевых клеток.

В отличие от карт коэффициента затухания (см. рис. 2, в), на ОКТ-эластографических изображениях (см. рис. 2, г) все виды тканей молочной железы дифференцировались по характерным для них значениям жесткости: области высоких значений жесткости ($>500 \text{ кПа}$ сине-голубые цвета) соответствовали опухолевым клеткам, области средних значений жесткости ($\sim 200-400 \text{ кПа}$, оранжево-желтые цвета) — волокнам стромы, а области низких значений жесткости ($<100 \text{ кПа}$, оттенки красного цвета) — собственной жировой, железистой или соединительной ткани молочной железы. На соответствующем гистологическом срезе (см. рис. 2, д) участки скопления опухолевых клеток высокой степени злокачественности соответствовали областям с повышенной жесткостью ($>600 \text{ кПа}$) на ОКТ-эластографических изображениях, а участки стромального компонента в центральных отделах опухоли соотносились со значительно меньшими значениями жесткости ($<200 \text{ кПа}$) на ОКТ-эластографических изображениях.

Таким образом, ОКТ-эластография по сравнению со структурной ОКТ более четко визуализирует границу

опухолевой и неопухолевой тканей молочной железы: в опухолевой ткани синие области (скопления опухолевых клеток) чередуются с красно-желтыми областями (опухолевая строма), а в нормальной ткани преобладают только красные оттенки: красно-оранжевый (фиброз стромы) и темно-красный (жировая ткань).

Патоморфологическое исследование послеоперационного образца пациентки К., изученного с помощью мультимодальной ОКТ, показало наличие инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, средней степени злокачественности (G_2), pT1cN1M0, с трабекулярно-скirrosным строением и окружающей неопухолевой тканью, представленной жировой тканью с единичными прослойками соединительной ткани и небольшими скоплениями опухолевых клеток на границе хирургического края резекции (см. рис. 2, д). Лимфоидная инфильтрация опухолевой ткани отсутствует, по периферии опухоли — очаговая, умеренно выраженная. По всем исследованным, маркированным границам резекции (внутренняя, наружная, верхняя, нижняя, передняя, глубокая) опухолевого роста нет.

Результат иммуногистохимического исследования: реакция с рецепторами эстрогенов положительная (8 баллов), реакция с рецепторами прогестерона положительная (4 балла), реакция с Ki-67 положительная (30 %), реакция с HER2/neu положительная (2+). Исследование HER2-статуса методом гибридизации *in situ*: множественные копии HER2, $i = 1,37$ (HER — 5,2). Отсутствует амплификация HER2.

В 1 из 10 исследованных аксиллярных лимфатических узлов — метастаз инвазивной карциномы.

Клинический случай 2

Пациентка Г., 68 лет. В рамках диспансеризации по месту жительства при проведении первичного УЗИ молочной железы было выявлено очаговое новообразование левой молочной железы. Пациентка обратилась в онкологический центр с целью дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. Визуально в области верхненаружного квадранта левой молочной железы определялось новообразование до 2,0 см в диаметре, слабо смещаемое, безболезненное. Кожа над новообразованием не изменена. Подмышечные, под- и надключичные лимфатические узлы не пальпировались.

По результатам исследования были получены следующие пред-, интра- и послеоперационные данные.

Рентгеновская маммография: новообразование левой молочной железы, больше данных в пользу карциномы. $2 \times 2 \text{ см}$. Категория BI-RADS 5.

Ультразвуковое исследование: гипоэхогенное новообразование размером $26 \times 17 \text{ мм}$ с неровным четким контуром и внутриnodулярным кровотоком. Аксиллярные, подключичные и надключичные лимфатические узлы не изменены.

По данным компрессионной УЗ-эластографии данному поражению присвоены 5 баллов по шкале Tsukuba,

при которых все поражение окрашено в синий цвет (подозрение на злокачественное новообразование). Коэффициент деформации был равен 4,10, что типично для злокачественных поражений (рис. 3).

Под УЗ-контролем полуавтоматической иглой 16G была выполнена тонкоигольная пункционная биопсия (4 столбика) объемного новообразования верхненаружного квадранта левой молочной железы для цитологического исследования.

Патоморфологическое исследование трепанбиоптатов выявило фрагменты ткани молочной железы с инвазивным ростом злокачественной опухолевой ткани, что соответствует инфильтративному протоковому РМЖ G₂.

Исходя из результатов ультразвукового и гистологического исследований при диагностическом поиске, был установлен клинический диагноз: карцинома левой молочной железы T2N0M0. С учетом медицинских показаний назначена ОСО в объеме радикальной резекции левой молочной железы с пластикой большой грудной мышцей.

Исследование образца ткани молочной железы с помощью мультимодальной ОКТ показало наличие РМЖ и четкую границу перехода опухолевой ткани в неопухолевую жировую ткань. На рис. 4 представлены структурные ОКТ-изображения (б), соответствующие им цветокодированные карты коэффициента затухания (в), ОКТ-эластографические изображения (г) и гистологическое изображение (д) изученного образца.

В данном клиническом случае опухоль занимает около 90 % общей площади изображений (слева и в центре), остальные 10 % – нормальная жировая ткань (справа). На структурном ОКТ-изображении опухоль характеризуется однородным средним уровнем ОКТ-сигнала (см. рис. 4, б), медленно затухающим с глубиной, со средними значениями коэффициента затухания от 2 до 5 мм⁻¹ (см. рис. 4, в) и высокой жесткостью (>800 кПа) (см. рис. 4, г), что гистологически соответствует опухоли солидно-скirrosного строения (см. рис. 4, д). При этом на карте коэффициента затухания и ОКТ-эластографическом изображении наблюдается неоднородное

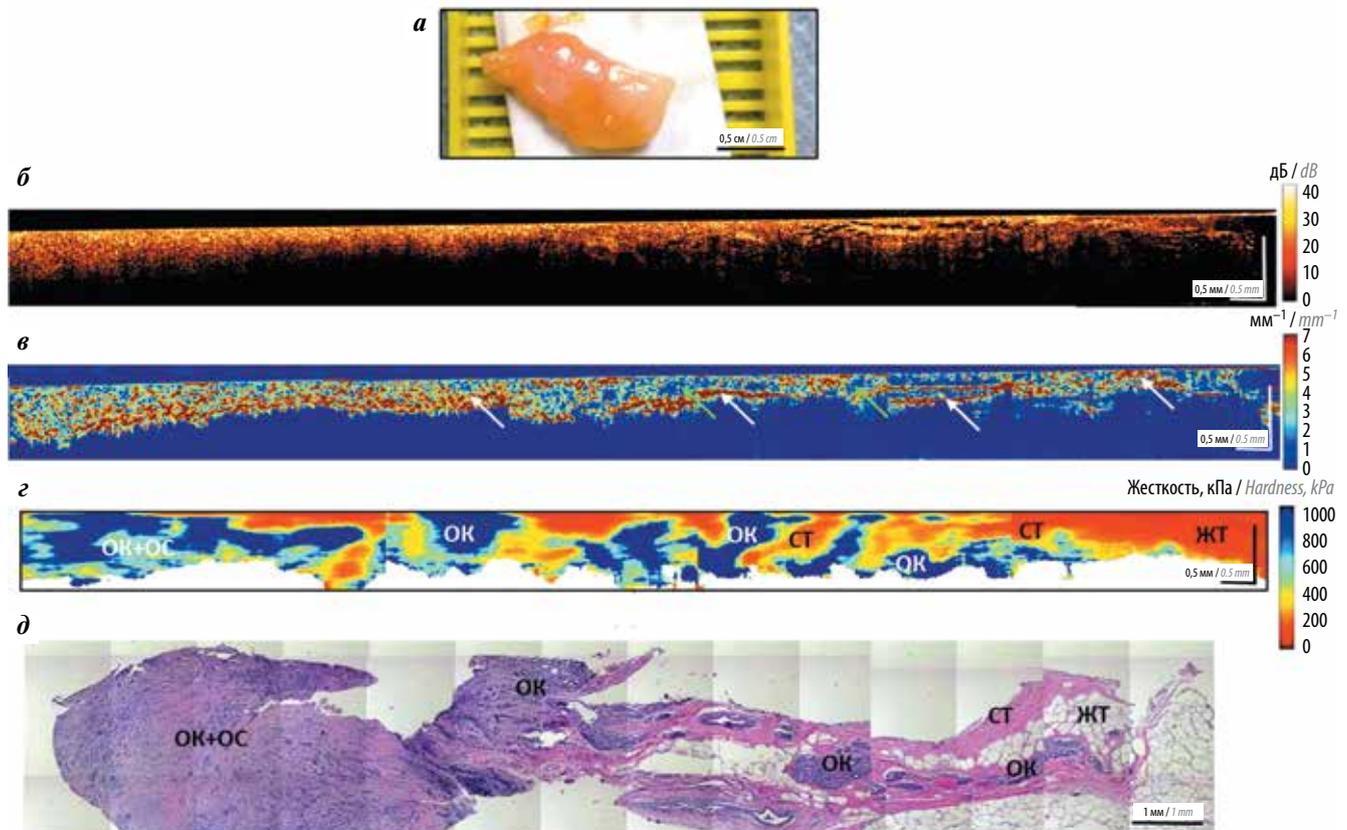


Рис. 2. Визуализация с помощью мультимодальной оптической когерентной томографии (ОКТ) послеоперационного образца инвазивной карциномы правой молочной железы неспецифического типа пациентки К. с гистологической верификацией. Цветовая фотография иссеченного образца для ОКТ (а), структурное ОКТ-изображение (б), цветокодированная карта коэффициента затухания (в), изображение ОКТ-эластографии (г) и гистологическое изображение (окраска гематоксилином и эозином) (д). ЖТ – жировая ткань; ОС – опухолевая строма; ОК – опухолевые клетки; СТ – соединительная ткань. Белыми стрелками указана соединительная ткань, зелеными стрелками – опухолевые клетки

Fig. 2. Multimodal optical coherence tomography (OCT) imaging of a postoperative specimen of invasive carcinoma of the right breast of non-specific type in patient K. with histological verification. Color photograph of the excised specimen for OCT (a), structural OCT image (б), color-coded attenuation coefficient map (в), OCT-elastography image (г), and histological image (hematoxylin and eosin staining) (д). ЖТ – adipose tissue; ОС – tumor stroma; ОК – tumor cells; СТ – connective tissue. White arrows indicate connective tissue, green arrows indicate tumor cells

распределение значений параметров. В области более плотного расположения опухолевых клеток отмечаются низкие значения коэффициента затухания (сине-голубые цвета, $<3 \text{ мм}^{-1}$) и высокие значения жесткости ($>600 \text{ кПа}$), в области менее плотного скопления опухолевых клеток с опухолевой стромой — однородное распределение высоких и низких значений коэффициента затухания (сине-красные цвета, от $1-7 \text{ мм}^{-1}$) и более низкие значения жесткости ($400-600 \text{ кПа}$). На границе с опухолью нормальная жировая ткань характеризуется низким уровнем ОКТ-сигнала с особой «сотовой» структурой, самыми низкими значениями коэффициента затухания ($<2 \text{ мм}^{-1}$) и самой низкой жесткостью ($<100 \text{ кПа}$).

Важно отметить, что на ОКТ-эластографическом изображении опухоль визуализируется с гораздо более высоким разрешением по сравнению с УЗ-эластографией и потому выглядит довольно неоднородной: среди четко выраженных зон опухолевых клеток с высокими значениями жесткости ($\sim 1000 \text{ кПа}$) видны проникающие в нее, гораздо менее жесткие (200 кПа и ниже) фиброзные прожилки. Таким образом, ОКТ-эластография позволяет более контрастно визуализировать микроструктурные особенности опухоли, что помогает уже на операционном этапе определять тип ее строения (в данном случае солидно-скиррозный).

Патоморфологическое исследование послеоперационного образца пациентки Г., изученного с помощью мультимодальной ОКТ, показало наличие инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, средней степени злокачественности (G_2), pT2N0M0, преимущественно солидного строения, с участками трабекулярно-криброзного строения и окружающей неопухолевой ткани, представленной жировой тканью без опухолевых клеток на границе хирургического края резекции (см. рис. 4, д).

Опухолевые клетки атипичные, округлые, с эозинфильной цитоплазмой и плеоморфными гиперхромными ядрами. В строме опухоли имеются участки некроза, фиброз с участками гиалиноза, умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, преимущественно по периферии. По всем исследованным, маркированным границам резекции (внутренняя, наружная, верхняя, нижняя, передняя, глубокая) опухолевого роста нет.

Результат иммуногистохимического исследования: реакция с рецепторами эстрогенов положительная (8 баллов), реакция с рецепторами прогестерона положительная (7 баллов), Ki-67 — 15 %, реакция с HER2/неи положительная (2+).

В 12 из 12 лимфатических узлов реактивные изменения по типу синусового гистиоцитоза, раковых клеток нет.

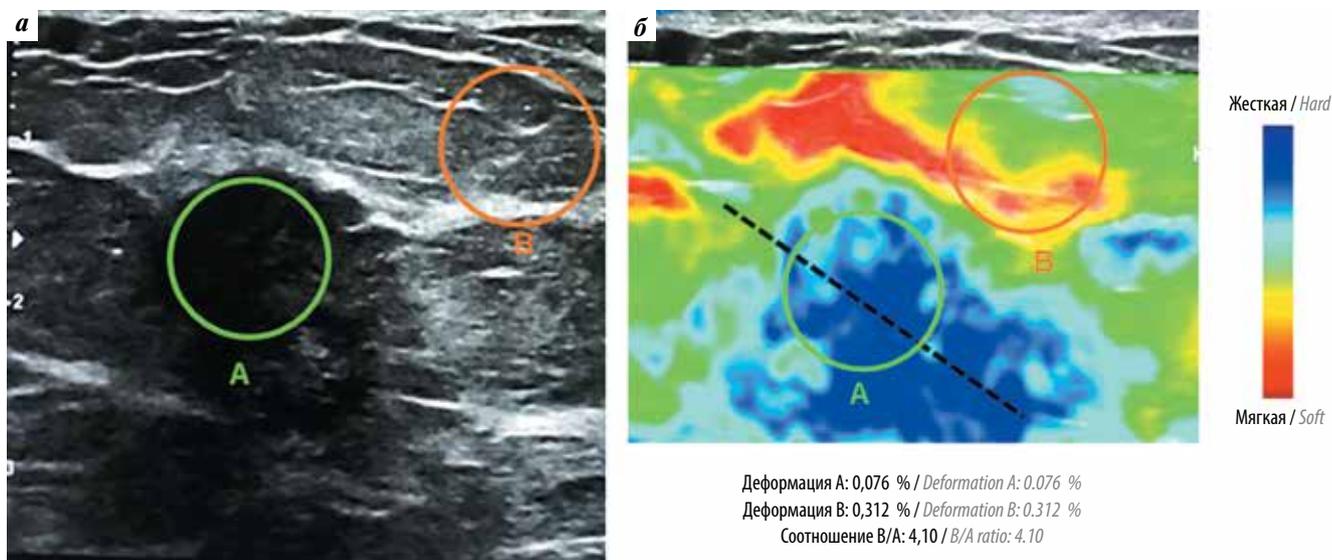


Рис. 3. Ультразвуковая картина новообразования молочной железы пациентки Г.: а — изображение в В-режиме, поражение выглядит как гипоэхогенная зона с неровным четким контуром; б — изображение в режиме ультразвуковой эластографии, поражение преимущественно синего цвета (hard), 5 баллов по шкале Tsukuba — злокачественное. Коэффициент деформации, измеренный путем оценки 2 зон интереса: внутри узла (круг зеленого цвета, А) и в области нормальной ткани молочной железы (круг оранжевого цвета, В), составил 4,10. Пунктирная линия внутри зеленого круга показывает направление, в котором были получены послеоперационные изображения мультимодальной оптической когерентной томографии и гистологические изображения

Fig. 3. Ultrasound image of the breast tumor of patient G.: а — image in B-mode, the lesion looks like a hypoechoic zone with an uneven clear outline; б — image in ultrasound elastography mode, the lesion is predominantly blue (hard), 5 points on the Tsukuba scale — malignant. The strain coefficient measured by assessing 2 regions of interest: inside the node (green circle, A) and in the area of normal breast tissue (orange circle, B), was 4.10. The dotted line inside the green circle shows the direction in which the postoperative multimodal optical coherence tomography and histological images were obtained

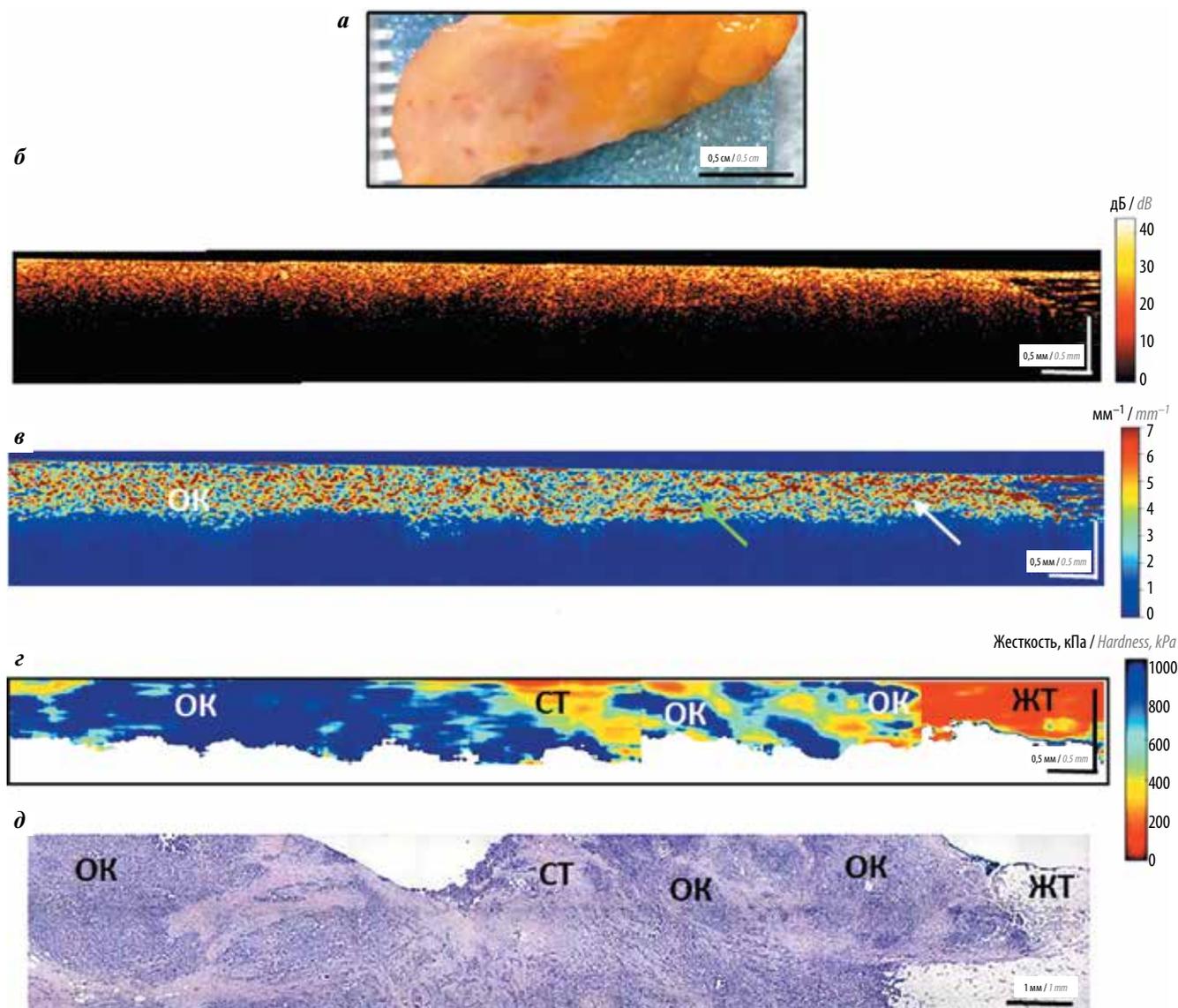


Рис. 4. Визуализация с помощью мультимодальной оптической когерентной томографии (ОКТ) послеоперационного образца инвазивной карциномы левой молочной железы неспецифического типа пациентки Г. с гистологической верификацией. Цветовая фотография иссеченного образца для ОКТ (а), структурное ОКТ-изображение (б), цветокодированная карта коэффициента затухания (в), изображение ОКТ-эластографии (г) и гистологическое изображение (окраска гематоксилином и эозином) (д). ЖТ – жировая ткань; ОС – опухолевая строма; ОК – опухолевые клетки; СТ – соединительная ткань. Белыми стрелками указана соединительная ткань, зелеными стрелками – опухолевые клетки

Fig. 4. Multimodal optical coherence tomography (OCT) imaging of a postoperative specimen of invasive carcinoma of the left breast of non-specific type in patient G. with histological verification. Color photograph of the excised specimen for OCT (a), structural OCT image (б), color-coded attenuation coefficient map (в), OCT-elastography image (г), and histological image (hematoxylin and eosin staining) (д). ЖТ – adipose tissue; ОС – tumor stroma; ОК – tumor cells; СТ – connective tissue. White arrows indicate connective tissue, green arrows indicate tumor cells

В данной работе на примере 2 клинических наблюдений пациенток с ранними формами РМЖ мы впервые продемонстрировали комплексную визуализацию рассматриваемого заболевания методами УЗИ и мультимодальной ОКТ. Результаты показали, что применение мультимодальной ОКТ (построение карт коэффициента затухания и расчет жесткости тканей по данным ОКТ-эластографии) обеспечивает дополнительный контраст тканей и дополняет данные УЗИ, в том числе уточняя данные УЗ-эластографии. Под-

робный разбор описанных клинических наблюдений показал, что исследование свежих операционных образцов тканей РМЖ методом мультимодальной ОКТ позволяет повысить точность идентификации злокачественности новообразования, дифференциацию различных морфологических компонентов ткани молочной железы и потенциально подтвердить чистоту краев резекции при проведении ОСО, не дожидаясь морфологической оценки тканей. По сравнению с рутинным плановым гистологическим анализом,

требующим 3–5 дней, мультимодальная ОКТ имеет потенциал для быстрой (в течение нескольких минут) интраоперационной оценки границ резецированной опухоли и подтверждения отрицательных краев резекции. ОКТ также можно рассматривать как метод для уточнения объема резекции *in situ*, основываясь на прямой визуализации опухоли с высоким разрешением при использовании портативных контактных зондов.

В целом ОКТ-визуализация имеет несколько преимуществ в области интраоперационных технологий в онкохирургии: высокое разрешение, высокая скорость сканирования, низкая стоимость, отсутствие необходимости использования красителей и неинвазивность [48]. Постоянное совершенствование технологии ОКТ в направлении увеличения скорости сканирования и чувствительности прибора, разработка новых функциональных модальностей и удобных для использования эндоскопических и ручных зондов, создание программ автоматической обработки ОКТ-сигнала стали причинами возросшего интереса к методу [49–51]. Врачей привлекают прежде всего быстрота получения изображений, достигающая 25–80 кГц/с в офтальмологических устройствах [52], режим реального времени, достаточная глубина визуализации, возможность быстрой интерпретации результатов и их наглядность (использование цветовой кодировки или автоматической сегментации), в том числе с использованием искусственного интеллекта, в частности и при исследовании РМЖ [53, 54].

Результаты, полученные с помощью мультимодальной ОКТ в данной работе, согласуются с данными более ранних исследований, где для тканей молочной железы при РМЖ были проведены расчеты коэффициента затухания ОКТ-сигнала [28] и жесткости [30]. Однако стоит отметить, что в данной работе впервые были построены карты поперечного сечения (В-сканы) с цветовой кодировкой для представления распределения значений коэффициента затухания ткани молочной железы, что позволило обеспечить более точное сравнение с результатами ОКТ-эластографии и гистологического исследования. Были показаны снижение коэффициента затухания и повышение значений жесткости в области плотно расположенных опухолевых клеток по сравнению с более высокими значениями коэффициента и низкими значениями жесткости в области доброкачественной фиброзной и жировой ткани. Преимуществом расчета коэффициента затухания ОКТ-сигнала служит детализация тканей внутри одной структуры на цветокодированных картах по сравнению с исходными структурными ОКТ-изображениями, где вся структура может выглядеть однородной. Например, опухолевая ткань кроме скоплений опухолевых клеток может содержать строму, и соотношение этих 2 тканей может быть различным (см. рис. 2, в и рис. 4, в), что от-

четливо отражается на цветокодированных картах коэффициента затухания, в то время как на исходных структурных ОКТ-изображениях опухолевая ткань выглядит как одна структура, и определить подтип опухоли по ее характерной морфологической структуре на необработанных ОКТ-изображениях не представляется невозможным. С другой стороны, в некоторых случаях такая детализация может ограничивать прямую дифференциацию различных типов тканей, имеющих одни и те же значения коэффициента затухания (например, опухолевая и нормальная жировая ткани характеризуются низкими значениями коэффициента затухания).

Уточнить результат в спорных случаях можно с помощью компрессионной ОКТ-эластографии. В приведенных клинических примерах продемонстрировано, что расчет жесткости тканей позволяет более контрастно дифференцировать опухолевые и неопухолевые ткани молочной железы. Например, опухолевая ткань характеризуется жесткостью 500–1000 кПа, $\mu = 1–5 \text{ мм}^{-1}$, в то время как у нормальной жировой ткани жесткость <100 кПа, а $\mu \leq 2 \text{ мм}^{-1}$. Дальнейшая работа по сравнительной оценке диагностической точности коэффициента затухания и параметра жесткости в отдельных типах тканей в плотной доброкачественной ткани и опухолевой ткани может представлять большой интерес.

Сравнивая результаты компрессионной ОКТ-эластографии и УЗ-эластографии в представленных клинических случаях, следует отметить, что диапазон оценок согласуется с результатами предыдущих исследований [8, 11]. Однако, в отличие от расчета абсолютных значений жесткости при реализации компрессионной ОКТ-эластографии, традиционная УЗ-эластография дает только качественную/относительную информацию (коэффициент деформации), полученную без контроля уровня давления на ткани. Контроль давления важен, поскольку исследуемые ткани (особенно опухолевые) характеризуются высокой нелинейностью (нелинейной зависимостью прикладываемого давления от степени деформации ткани), что затрудняет точную диагностику и количественное сравнение различных случаев [47]. В нашей работе показано, что компрессионная ОКТ-эластография с предварительно откалиброванными силиконовыми слоями позволяет оценить локальное давление, прикладываемое к ткани при ее деформации, что позволяет количественно оценить и сравнить модуль Юнга в разных исследованиях при одинаковом выбранном давлении и получать более достоверные результаты. В нашей работе при ОКТ-эластографии модуль Юнга тканей оценивался как наклон кривых напряжения – деформации при стандартизированном давлении $2 \pm 1 \text{ кПа}$. В первом клиническом наблюдении над поражением имелись достаточно мягкие участки, и их сильная деформация

при проведении УЗ-эластографии уменьшила давление на упруго-нелинейный опухолевый очаг, что привело к заниженной оценке жесткости опухоли и, соответственно, ошибочно снизило значение коэффициента деформации. Кроме того, при получении изображений в режиме УЗ-эластографии в качестве референтного материала используется окружающая опухоль нормальная ткань, жесткость которой может увеличиваться вблизи опухолей высокой степени злокачественности [55]. Этот факт также может влиять на коэффициент деформации, получаемый при УЗ-эластографии, и вызывать его занижение для опухолей высокой степени злокачественности (см. рис. 1).

Другим преимуществом ОКТ-эластографии является значительно более высокое, чем у УЗИ, пространственное разрешение (достигающее десятков микрометров), что позволяет визуализировать особенности морфологической структуры опухолей разных подтипов и прицельно измерять жесткость тканей, формирующих опухолевый узел. Это демонстрирует высокий потенциал и объективность данного метода для интраоперационного определения точных границ опухолевого роста. Приведенные клинические наблюдения и наши более ранние работы [11, 19, 30] показали, что количественная компрессионная ОКТ-эластография обладает новыми возможностями и перспективами при исследовании РМЖ благодаря реализации локального контроля давления и возможности оценивать модуль Юнга в мягких неоднородных тканях. В частности, мы продемонстрировали, что ОКТ-эластография позволяет точно диагностировать злокачественность новообразования и четко определить границы опухоли. Примеры изображений компрессионной ОКТ-эластографии на рис. 2, *г* и рис. 4, *г* демонстрируют точное соответствие гистологическим изображениям.

Таким образом, сочетание мультимодальной ОКТ с традиционными методами визуализации, такими как УЗИ, имеет потенциал для повышения безопасности и точности диагностики и резекции ранних форм РМЖ. Кроме того, некоторые исследования активно применяют машинное обучение и искусственный

интеллект для улучшения дифференциации типов тканей молочной железы [53, 54]. Ограничениями данных исследований являются небольшая выборка пациентов и небольшой набор данных для обучения и тестирования, что может приводить к ошибкам сегментации и ложноотрицательным результатам. Кроме того, для повышения эффективности автоматической классификации тканей молочной железы на основе данных ОКТ необходимо учитывать несколько признаков и функциональных модальностей ОКТ. Дальнейшее применение машинного обучения для автоматической многомерной классификации опухолевых и неопухолевых тканей молочной железы на основе данных мультимодальной ОКТ, учитывающей расчет как коэффициента затухания, так и параметра жесткости, может значительно улучшить соответствие гистологическим данным и повысить диагностическую точность метода. Это может облегчить дальнейшее внедрение мультимодальной ОКТ в клиническую практику хирурга-онколога для поддержки принятия врачебных решений во время ОСО ранних стадий РМЖ.

В заключение можно отметить, что мультимодальная ОКТ, включающая расчет коэффициента затухания ОКТ-сигнала и параметра жесткости, продемонстрировала некоторые преимущества по сравнению с УЗ-эластографическим исследованием. В частности, получаемые методом ОКТ-эластографии абсолютные значения жесткости тканей с большей точностью позволяют выявить скопления опухолевых клеток в строме/жировой ткани в сравнении с УЗ-эластографией, где результат зависит от силы компрессии ткани и квалификации врача. Показано, что изображения компрессионной ОКТ-эластографии, представленные вместе с картами коэффициента затухания, обеспечивают дополнительный контраст для дифференцировки опухолевых и неопухолевых тканей молочной железы. Полученные результаты подтверждают высокий потенциал мультимодальной ОКТ как высокоскоростного и точного метода интраоперационной оценки ранних форм РМЖ и обеспечения чистоты краев резекции РМЖ при ОСО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ радиологии» Минздрава России, 2021. С. 237.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. P. 237. (In Russ.).
2. Cancer Factsheets. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-cancers>.
3. Gradishar W.J., Moran M.S., Abraham J. et al. Breast Cancer, Version 3.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2024;22(5):331–57. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0035
4. Yarso K.Y., Ardianti M., Azmiardi A. et al. Strong factors to preserve breast in surgery preferences among Javanese ethnicities of breast cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev 2024;25(11):3823–9. DOI: 10.31557/APJCP.2024.25.11.3823
5. Marinovich M.L., Noguchi N., Morrow M. et al. Changes in reoperation after publication of consensus guidelines on margins for breast-conserving surgery: A systematic review

- and meta-analysis. *JAMA Surg* 2020;155(10):e203025. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.3025
6. Kuritzky A., Reyna C., McGuire K.P. et al. Evaluation of 2014 margin guidelines on re-excision and recurrence rates after breast conserving surgery: A multi-institution retrospective study. *Breast* 2020;51:29–33. DOI: 10.1016/j.breast.2020.02.013
 7. Pareja F., Bhargava R., Borges V.F. et al. Unraveling complexity and leveraging opportunities in uncommon breast cancer subtypes. *NPJ Breast Cancer* 2025;11(1):6. DOI: 10.1038/s41523-025-00719-w
 8. Liu H., He Y., Wang T., Xin S. Diagnostic value of ultrasound elastography in benign and malignant breast cancer nodules. *Minerva Surg* 2024;79(6):669–72. DOI: 10.23736/S2724-5691.24.10523-0
 9. Chervenkov L., Georgiev A., Doykov M., Velikova T. Breast cancer imaging-clinical experience with two-dimensional-shear wave elastography: A retrospective study. *World J Radiol* 2024;16(10):528–36. DOI: 10.4329/wjr.v16.i10.528
 10. Kubota K., Nakashima K., Nakashima K. et al. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis, 2022 edition. *Breast Cancer* 2024;31(2):157–64. DOI: 10.1007/s12282-023-01521-x. Erratum in: *Breast Cancer* 2024;31(2):165. DOI: 10.1007/s12282-023-01533-7
 11. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Vorontsov D.A. et al. Compression optical coherence elastography versus strain ultrasound elastography for breast cancer detection and differentiation: pilot study. *Biomed Opt Express* 2022;13(5):2859–81. DOI: 10.1364/BOE.451059
 12. Dowling G.P., Hehir C.M., Daly G.R. et al. Diagnostic accuracy of intraoperative methods for margin assessment in breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2024;76:103749. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103749
 13. Tamanuki T., Namura M., Aoyagi T. et al. Effect of intraoperative imprint cytology followed by frozen section on margin assessment in breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2021;28(3):1338–46. DOI: 10.1245/s10434-020-08955-z
 14. Streeter S.S., Zuurbier R.A., di Florio-Alexander R.M. et al. Breast-conserving surgery margin guidance using micro-computed tomography: Challenges when imaging radiodense resection specimens. *Ann Surg Oncol* 2023;30(7):4097–108. DOI: 10.1245/s10434-023-13364-z
 15. Lizio M.G., Liao Z., Shipp D.W. et al. Combined total internal reflection AF spectral-imaging and Raman spectroscopy for fast assessment of surgical margins during breast cancer surgery. *Biomed Opt Express* 2021;12(2):940–54. DOI: 10.1364/BOE.411648
 16. Pop C.F., Veys I., Bormans A. et al. Fluorescence imaging for real-time detection of breast cancer tumors using IV injection of indocyanine green with non-conventional imaging: A systematic review of preclinical and clinical studies of perioperative imaging technologies. *Breast Cancer Res Treat* 2024;204(3):429–42. DOI: 10.1007/s10549-023-07199-1
 17. David S., Tavera H., Trang T. et al. Macroscopic inelastic scattering imaging using a hyperspectral line-scanning system identifies invasive breast cancer in lumpectomy and mastectomy specimens. *J Biomed Opt* 2024;29(6):065004. DOI: 10.1117/1.JBO.29.6.065004
 18. Zhang S., Yang B., Yang H. et al. Potential rapid intraoperative cancer diagnosis using dynamic full-field optical coherence tomography and deep learning: A prospective cohort study in breast cancer patients. *Sci Bull (Beijing)* 2024;69(11):1748–56. DOI: 10.1016/j.scib.2024.03.061
 19. Vorontsov D.A., Gubarkova E.V., Sirotkina M.A. et al. Multimodal optical coherence tomography for intraoperative evaluation of tumor margins and surgical margins in breast-conserving surgery. *Sovrem Tekhnologii Med* 2022;14(2):26–38. DOI: 10.17691/stm2022.14.2.03
 20. Schmidt H., Connolly C., Jaffer S. et al. Evaluation of surgically excised breast tissue microstructure using wide-field optical coherence tomography. *Breast J* 2020;26(5):917. DOI: 10.17691/stm2022.14.2.0323
 21. Liu X., Cui M., Feng C. et al. Clinical evaluation of breast cancer tissue with optical coherence tomography: Key findings from a large-scale study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2025;151(2):83. DOI: 10.1007/s00432-025-06125-w
 22. Sanderson R.W., Zilkens R., Gong P. et al. A co-registration method to validate *in vivo* optical coherence tomography in the breast surgical cavity. *Heliyon* 2024;11(1):e41265. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e41265
 23. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J. et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma *in situ*. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(5):287–95. DOI: 10.1016/j.prro.2016.06.011
 24. Kennedy B.F., McLaughlin R.A., Kennedy K.M. et al. Investigation of optical coherence microelastography as a method to visualize cancers in human breast tissue. *Cancer Res* 2015;75(16):3236–45. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3694
 25. South F.A., Chaney E.J., Marjanovic M. et al. Differentiation of *ex vivo* human breast tissue using polarization-sensitive optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2014;5(10):3417–26. DOI: 10.1364/BOE.5.003417
 26. Patel R., Khan A., Quinlan R. et al. Polarization-sensitive multimodal imaging for detecting breast cancer. *Cancer Res* 2014;74(17):4685–93. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2411
 27. Foo K.Y., Chin L., Zilkens R. et al. Three-dimensional mapping of the attenuation coefficient in optical coherence tomography to enhance breast tissue microarchitecture contrast. *J Biophotonics* 2020;13(6):e201960201. DOI: 10.1002/jbio.201960201
 28. Gubarkova E., Kiseleva E., Moiseev A. et al. Intraoperative assessment of breast cancer tissues after breast-conserving surgery based on mapping the attenuation coefficients in 3D cross-polarization optical coherence tomography. *Cancers (Basel)* 2023;15(9):2663. DOI: 10.3390/cancers15092663
 29. Allen W.M., Kennedy K.M., Fang Q. et al. Wide-field quantitative micro-elastography of human breast tissue. *Biomed Opt Express* 2018;9(3):1082–96. DOI: 10.1364/BOE.9.001082
 30. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Zaitsev V.Y. et al. OCT-elastography-based optical biopsy for breast cancer delineation and express assessment of morphological/molecular subtypes. *Biomed Opt Express* 2019;10(5):2244–63. DOI: 10.1364/BOE.10.002244
 31. Tang L., Wang Y., Chen P. et al. Clinical use and adjustment of ultrasound elastography for breast lesions followed WFUMB guidelines and recommendations in the real world. *Front Oncol* 2022;12:1022917. DOI: 10.3389/fonc.2022.1022917
 32. Zarcaro C., Orlando A.A.M., Ferraro F. et al. Breast multiparametric ultrasound: A single-center experience. *J Ultrasound* 2024;27(4):831–9. DOI: 10.1007/s40477-024-00944-2
 33. Mutala T.M., Mwangi G.N., Aywak A. et al. Determining the elastography strain ratio cut off value for differentiating benign from malignant breast lesions: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2022;22(1):12. DOI: 10.1186/s40644-022-00447-5
 34. Kokubu Y., Yamada K., Tanabe M. et al. Evaluating the usefulness of breast strain elastography for intraductal lesions. *J Med Ultrason* 2021;48(1):63–70. DOI: 10.1007/s10396-020-01070-2
 35. Gelikonov V.M., Romashov V.N., Shabanov D.V. et al. Cross-polarization optical coherence tomography with active maintenance of the circular polarization of a sounding wave in a common path system. *Radiophysics Quantum Electronics* 2018;60:897–911. DOI: 10.1007/s11141-018-9856-9
 36. Moiseev A.A., Gelikonov G.V., Terpelov D.A. et al. Noniterative method of reconstruction optical coherence tomography images with improved lateral resolution in semitransparent media. *Laser Phys Lett* 2013;10:125601. DOI: 10.1088/1612-2011/10/12/125601
 37. Kiseleva E.B., Yashin K.S., Moiseev A.A. et al. Optical coefficients as tools for increasing the optical coherence tomography contrast

- for normal brain visualization and glioblastoma detection. *Neurophotonics* 2019;6(3):035003. DOI: 10.1117/1.NPh.6.3.035003
38. Moiseev A., Sherstnev E., Kiseleva E. et al. Depth-resolved method for attenuation coefficient calculation from optical coherence tomography data for improved biological structure visualization. *J Biophotonics* 2023;16(12):e202100392. DOI: 10.1002/jbio.202100392
39. Vermeer K.A., Mo J., Weda J.J. et al. Depth-resolved model-based reconstruction of attenuation coefficients in optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2013;5(1):322–37. DOI: 10.1364/BOE.5.000322.
40. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Optimized phase gradient measurements and phase-amplitude interplay in optical coherence elastography. *J Biomed Opt* 2016;21(11):116005. DOI: 10.1117/1.JBO.21.11.116005
41. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Hybrid method of strain estimation in optical coherence elastography using combined sub-wavelength phase measurements and supra-pixel displacement tracking. *J Biophotonics* 2016;9(5):499–509. DOI: 10.1002/jbio.201500203
42. Matveyev A.L., Matveev L.A., Sovetsky A.A. et al. Vector method for strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography. *Laser Phys Lett* 2018;15:065603. DOI: 10.1088/1612-202X/aab5e9
43. Sovetsky A.A., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Manually-operated compressional optical coherence elastography with effective aperiodic averaging: Demonstrations for corneal and cartilaginous tissues. *Laser Phys Lett* 2018;15:085602. DOI: 10.1088/1612-202X/aac879
44. Sovetsky A.A., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Full-optical method of local stress standardization to exclude nonlinearity-related ambiguity of elasticity estimation in compressional optical coherence elastography. *Laser Phys Lett* 2020;17:065601. DOI: 10.1088/1612-202X/ab8794
45. Zaitsev V.Y., Ksenofontov S.Y., Sovetsky A.A. et al. Real-time strain and elasticity imaging in phase-sensitive optical coherence elastography using a computationally efficient realization of the vector method. *Photonics* 2021;8(12):527. DOI: 10.3390/photonics8120527
46. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Practical obstacles and their mitigation strategies in compressional optical coherence elastography of biological tissues. *J Innov Opt Health Sci* 2017;10:1742006. DOI: 10.1142/S1793545817420068
47. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Matveev L.A. et al. Nonlinear elasticity assessment with optical coherence elastography for high-selectivity differentiation of breast cancer tissues. *Materials (Basel)* 2022;15(9):3308. DOI: 10.3390/ma15093308
48. Faragalla H., Davoudi B., Nofech-Moses N. et al. The use of optical coherence tomography for gross examination and sampling of fixed breast specimens: A pilot study. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(9):2191. DOI: 10.3390/diagnostics12092191
49. Erickson-Bhatt S.J., Simpson D.G., Boppart S.A. Statistical evaluation of reader variability in assessing the diagnostic performance of optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2020;25(11):116002. DOI: 10.1117/1.JBO.25.11.116002.
50. Bouma B.E., de Boer J.F., Huang D. et al. Optical coherence tomography. *Nat Rev Methods Primers* 2022;2:79. DOI: 10.1038/s43586-022-00162-2
51. Fan S., Zhang H., Meng Z. et al. Comparing the diagnostic efficacy of optical coherence tomography and frozen section for margin assessment in breast-conserving surgery: A meta-analysis. *J Clin Pathol* 2024;77(8):517–27. DOI: 10.1136/jcp-2024-209597
52. Qin J., An L. Optical coherence tomography for ophthalmology imaging. *Adv Exp Med Biol* 2021;3233:197–216. DOI: 10.1007/978-981-15-7627-0_10
53. Foo K.Y., Newman K., Fang Q. et al. Multi-class classification of breast tissue using optical coherence tomography and attenuation imaging combined via deep learning. *Biomed Opt Express* 2022;13(6):3380–400. DOI: 10.1364/BOE.455110
54. Zhu D., Wang J., Marjanovic M. et al. Differentiation of breast tissue types for surgical margin assessment using machine learning and polarization-sensitive optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2021;12(5):3021–36. DOI: 10.1364/BOE.423026
55. Chang J.M., Won J.K., Lee K.B. et al. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(2):W347–56. DOI: 10.2214/AJR.12.10416

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Authors' contributions. Article was prepared with equal participation of the authors.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 28 сентября 2018 г.) и ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (протокол № 12 от 23 декабря 2021 г.). Обе пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 1 of September 28, 2018) and the Research Institute of Clinical Oncology “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary” (protocol No. 12 of December 23, 2021). Both patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.05.2025. **Принята к публикации:** 16.06.2025. **Опубликована онлайн:** 15.11.2025.
Article submitted: 26.05.2025. **Accepted for publication:** 16.06.2025. **Published online:** 15.11.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-82-89>

Тазовые и урологические нарушения после родов

П.А. Кошулько, В.А. Тараканов, Л. Ванденхенде, Л.О. Давудова, Е.С. Ловцева, А.Д. Дмитрашко, А.В. Дмитриева, К.Ю. Путинцева, А.А. Мальканова, В.М. Зыкова, С.А. Махова, А.А. Емельянов, А.С. Степанова

Владимирский филиал ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 600000 Владимир, Октябрьский проспект, 1

Контакты: Павел Александрович Кошулько nikolconnik@gmail.com

Цель исследования – изучить тазовые и уродинамические нарушения у женщин после естественного родоразрешения, осложнившегося травмой промежности.

Материалы и методы. В исследование было включено 200 женщин репродуктивного возраста (18–35 лет): основная группа – 100 пациенток с родовой травмой промежности (разрывы I–II степени, эпизиотомия), контрольная – 100 пациенток после родов без травм. Через 6 мес после родов всем участницам проведено комплексное обследование: сбор анамнеза, гинекологический и физикальный осмотры, перинеометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) тазового дна, урофлоуметрия, анкетирование (International Conference on Incontinence Questionnaire – Short Form, King's Health Questionnaire). Тонус мышц тазового дна оценивался пальпаторно по 5-балльной шкале Оксфорда, сила сокращений – посредством перинеометрии (iEASE XFT-0010, KHP) с биологической обратной связью (3 пробы по 10 с). УЗИ малого таза выполнялось на аппарате Voluson E8 с конвексным и трансвагинальным датчиками, в покое и при пробе Вальсальвы, с оценкой морфометрии тазовой диафрагмы, уретры, мочевого пузыря и углов α , β . Урофлоуметрия применялась для анализа скорости мочевого потока и объема выделенной мочи.

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, росту, окружности головки плода и продолжительности родов ($p > 0,05$). Масса тела новорожденных в основной группе была несколько выше ($3479,3 \pm 442,0$ г против $3340,2 \pm 381,4$ г, $p > 0,05$). Родовой травматизм: разрывы I степени – 36,87 % случаев, разрывы II степени – 31 %, эпизиотомия – 32,13 %. У пациенток основной группы чаще встречались учащенное мочеиспускание (71 % против 42 %), стрессовое недержание (38 % против 21 % при нагрузке; 45 % против 32 % при кашле/чихании), императивные позывы (17 % против 12 %). По King's Health Questionnaire отмечены более выраженные нарушения качества жизни (тревожность, снижение самооценки, трудности в быту и работе). Перинеометрия выявила снижение силы сокращений мышц тазового дна ($67,46 \pm 4,7$; $65,07 \pm 5,84$; $64,97 \pm 6,3$ мм рт. ст. против $76,18 \pm 5,12$; $73,24 \pm 3,86$; $72,11 \pm 4,98$ мм рт. ст., $p < 0,05$) при сопоставимой максимальной длительности сокращения. По данным УЗИ у пациенток основной группы определено увеличение длины уретры при пробе Вальсальвы ($31,71 \pm 4,8$ мм против $28,02 \pm 2,5$ мм, $p < 0,05$) и ширины уретры в покое и при натуживании ($p < 0,05$). Средние значения углов α и β статистически не различались ($p > 0,05$), однако амплитуда их изменения при нагрузке была выше (α : $4,51 \pm 2,5^\circ$ против $2,49 \pm 1,0^\circ$; β : $11,77 \pm 7,0^\circ$ против $6,94 \pm 4,6^\circ$, $p < 0,05$), что указывает на гипермобильность уретры. Урофлоуметрия показала снижение средней и максимальной скорости мочеиспускания ($11,65 \pm 3,7$ и $20,57 \pm 6,9$ мл/с против $17,86 \pm 2,0$ и $25,18 \pm 3,0$ мл/с, $p < 0,05$), при тенденции к увеличению времени опорожнения мочевого пузыря ($p > 0,05$).

Выводы. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что родовая травма промежности является значимым фактором риска формирования тазовых и уродинамических нарушений в раннем послеродовом периоде. У женщин с разрывами промежности и эпизиотомией через 6 мес после родов статистически значимо чаще наблюдаются учащенное мочеиспускание, стрессовое недержание мочи и императивные позывы, что сопровождается снижением силы сокращений мышц тазового дна по данным перинеометрии и более выраженной гипермобильностью уретры при функциональных пробах. Эти изменения сопряжены с ухудшением показателей качества жизни по данным опросников, включая повышение уровня тревожности, снижение самооценки и социальную дезадаптацию. Инструментальная оценка (УЗИ и урофлоуметрия) объективизировала наличие функциональных и морфометрических изменений: удлинение и расширение уретры, увеличение амплитуды смещения углов α и β , снижение средней и максимальной скорости мочевого потока. Полученные данные подтверждают необходимость активного скрининга и ранней коррекции нарушений тазового дна в послеродовом периоде, что позволит предупредить их хронизацию, снизить риск прогрессирования уродинамических дисфункций и повысить качество жизни пациенток.

Ключевые слова: тазовое нарушение, урологическое нарушение, естественное родоразрешение, травма промежности

Для цитирования: Кошулько П.А., Тараканов В.А., Ванденхенде Л. и др. Тазовые и урологические нарушения после родов. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):82–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-82-89>

Pelvic and urinary system disorders following delivery

P.A. Koshulko, V.A. Tarakanov, L. Vandenhende, L.O. Davudova, E.S. Lovtseva, A.D. Dmitrashko, A.V. Dmitrieva, K. Yu. Putintseva, A.A. Malkanova, V.M. Zyкова, S.A. Makhova, A.A. Emelyanov, A.S. Stepanova

Vladimir branch of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Oktyabrskiy Prospekt, Vladimir 600000, Russia

Contacts: Pavel Aleksandrovich Koshulko nikolconnik@gmail.com

Aim. To investigate pelvic and urodynamic disorders in women after spontaneous vaginal delivery complicated by perineal trauma.

Materials and methods. The study included 200 women of reproductive age (18–35 years): the main group comprised 100 patients with perineal trauma (first- and second-degree tears, episiotomy), and the control group consisted of 100 patients after vaginal delivery without trauma. Six months postpartum, all participants underwent a comprehensive examination, including medical history collection, gynecological and physical examinations, perineometry, pelvic floor ultrasound, uroflowmetry, and questionnaires (International Conference on Incontinence Questionnaire – Short Form, King's Health Questionnaire). Pelvic floor muscle tone was assessed by palpation using the Oxford 5-point scale, while contractile strength was measured with perineometry (iEASE XFT-0010, China) using biofeedback (three 10-second trials). Pelvic ultrasound was performed on a Voluson E8 system with convex and transvaginal probes, both at rest and during the Valsalva maneuver, with evaluation of pelvic diaphragm morphometry, urethra, bladder, and α , β angles. Uroflowmetry was used to analyze urinary flow rate and voided volume.

Results. The study groups were comparable in age, height, fetal head circumference, and labor duration ($p > 0.05$). Neonatal weight was slightly higher in the main group (3479.3 ± 442.0 g vs. 3340.2 ± 381.4 g, $p > 0.05$). Birth trauma distribution included first-degree tears (36.9 %), second-degree tears (31.0 %), and mediolateral episiotomy (32.1 %). Lower urinary tract symptoms were more frequent in the main group: increased voiding frequency (71 % vs. 42 %), stress urinary incontinence (38 % vs. 21 % with exertion; 45 % vs. 32 % with cough/sneeze), and urgency (17 % vs. 12 %). King's Health Questionnaire responses indicated more pronounced impact on quality of life (anxiety, self-esteem, daily activity, work performance). Perineometry demonstrated reduced pelvic floor muscle strength (all three measurements $p < 0.05$), with no significant difference in maximal contraction duration. Ultrasound revealed greater urethral length during Valsalva (31.71 ± 4.8 mm vs. 28.02 ± 2.5 mm, $p < 0.05$) and wider urethra at rest and during straining ($p < 0.05$). Although mean α and β angles did not differ ($p > 0.05$), their displacement was significantly higher in the main group (α : $4.51 \pm 2.5^\circ$ vs. $2.49 \pm 1.0^\circ$; β : $11.77 \pm 7.0^\circ$ vs. $6.94 \pm 4.6^\circ$, $p < 0.05$), suggesting increased urethral mobility. Uroflowmetry showed reduced mean and peak flow rates (11.65 ± 3.7 and 20.57 ± 6.9 ml/s vs. 17.86 ± 2.0 and 25.18 ± 3.0 ml/s, $p < 0.05$) and a non-significant trend toward longer voiding time ($p > 0.05$).

Conclusion. The results of the study demonstrate that perineal birth trauma is a significant risk factor for the development of pelvic and urodynamic disorders in the early postpartum period. Women with perineal tears and episiotomy were found to have a statistically higher prevalence of urinary frequency, stress urinary incontinence, and urgency six months after delivery, accompanied by decreased pelvic floor muscle strength on perineometry and greater urethral hypermobility during functional tests. These changes were associated with a deterioration in quality-of-life indicators according to questionnaires, including increased anxiety, reduced self-esteem, and social maladaptation. Instrumental assessment (ultrasound and uroflowmetry) confirmed the presence of functional and morphometric changes, such as urethral elongation and widening, increased displacement of angles α and β , and reduced mean and peak urinary flow rates. The findings highlight the need for active screening and early correction of pelvic floor disorders in the postpartum period to prevent chronicity, reduce the risk of progression of urodynamic dysfunction, and improve patients' quality of life.

Keywords: pelvic disorder, urological disorder, spontaneous vaginal delivery, perineal trauma

For citation: Koshulko P.A., Tarakanov V.A., Vandenhende L. et al. Pelvic and urinary system disorders following delivery. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):82–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-82-89>

Введение

Период послеродового восстановления является критическим для здоровья женщины, поскольку именно в это время формируются и манифестируют многие функциональные нарушения органов малого таза. По данным литературы, от 30 до 50 % женщин после родов отмечают симптомы нарушения функции тазового дна, включая стрессовое недержание мочи, гиперактивность мочевого пузыря, опущение тазовых органов,

а также различные формы сексуальной дисфункции. Эти расстройства существенно снижают качество жизни, оказывают влияние на психоэмоциональное состояние, социальную активность и последующую репродуктивную функцию пациенток [1, 2].

К основным факторам риска развития послеродовых тазовых и урологических нарушений относят вагинальные роды, особенно осложненные (крупный плод, инструментальные роды, разрывы промежности),

длительный II период родов, травматизацию мышц тазового дна и нервных структур, а также повторные роды. Значение имеют и медико-социальные факторы: возраст женщины, индекс массы тела, сопутствующие соматические заболевания и уровень физической активности [3, 4].

Своевременное выявление и коррекция тазовых и урологических нарушений после родов имеют важное клиническое значение, так как позволяют снизить риск их хронизации, предупредить развитие осложнений и повысить качество жизни женщин. Изучение распространенности данных нарушений, факторов риска и возможностей профилактики представляет собой актуальное направление современной акушерско-гинекологической практики [5–7].

Цель исследования — изучить тазовые и уродинамические нарушения у женщин после естественного родоразрешения, осложнившегося травмой промежности.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 200 пациенток репродуктивного возраста (18–35 лет). В основную группу вошло 100 пациенток с естественным родоразрешением и зарегистрированной травмой промежности (разрывы промежности I и II степени, эпизиотомия), в контрольную — 100 пациенток также с естественными родами, но без травмы промежности.

Всем пациенткам, участвовавшим в исследовании, через 6 мес после родоразрешения было проведено полное комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, гинекологический и физикальные осмотры, перинеометрию, ультразвуковое исследование тазового дна, урофлоуметрию.

Для оценки уродинамических нарушений и их влияния на качество жизни все пациентки прошли анкетирование с помощью опросников International Conference on Incontinence Questionnaire – Short Form (ICIQ-SF) и King's Health Questionnaire. Гинекологический осмотр дополнялся мануальной пальпаторной оценкой функционального тонуса мышц тазового дна, что позволило качественно оценить их сократительные свойства. Для объективизации полученных данных применялась верифицированная 5-балльная шкала Оксфорда, обеспечивающая сопоставимость результатов между наблюдениями. Количественная оценка сократительной способности мышц проводилась посредством перинеометрии с использованием пневматического цифрового перинеометра-тренажера iEASE XFT-0010 (КНР), что позволяет регистрировать биомеханические параметры мышечных сокращений в стандартизированных условиях.

В рамках методики биологической обратной связи пациентки проходили обучение целенаправленной активации мышц промежности с исключением синер-

гичной активности прямых и косых мышц живота, что минимизирует риск артефактов, связанных с повышением внутрибрюшного давления. Каждая пациентка выполняла 3 последовательные пробы сокращения мышц продолжительностью 10 с с равными интервалами расслабления, дополнительно фиксировалась максимальная длительность поддержания произвольного напряжения. Регистрируемые показатели выражались в миллиметрах ртутного столба, что обеспечивает возможность их статистической обработки и межгруппового сравнения.

С целью детализированной анатомо-функциональной верификации уродинамических нарушений всем пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза на экспертном сканере Voluson E8 (General Electric Medical Systems, США) с применением конвексного датчика C1-5-RS и трансвагинального датчика E8C-RS. Методика позволяла получить трехмерное представление о морфометрических характеристиках тазовой диафрагмы, включая пространственное расположение уретры, мочевого пузыря, влагалища, наружного и внутреннего анальных сфинктеров, а также структуру и толщину мышц тазового дна.

Исследование проводилось как в статическом состоянии, так и при функциональной нагрузке (проба Вальсальвы), что обеспечивало возможность анализа кинематических изменений. В качестве количественных параметров регистрировались длина и ширина уретры, угол α — отклонение уретры от вертикальной оси таза (норма 19–23°) и его вариации, угол β — угол между уретрой и задней стенкой мочевого пузыря (норма 54–110°) и его отклонение от нормативных значений.

В рамках комплексного протокола диагностики применялась неинвазивная урофлоуметрия, позволяющая в реальном времени регистрировать интегральные характеристики мочеиспускания, включая среднюю и максимальную скорости потока, а также общий объем выделенной мочи, что обеспечивает раннее выявление дисфункций мочевыводящих путей.

Пациентки моложе 18 и старше 35 лет, с тяжелыми экстрагенитальными или эндокринными заболеваниями, хроническими инфекциями (вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатит), вредными привычками, психиатрическими и психологическими заболеваниями, а также те, которые не подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, были исключены из кандидаток на участие в исследовании.

Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом Владимирского филиала Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России.

Обследование пациенток проводилось на базе Городской клинической больницы скорой медицинской

помощи, дальнейший анализ полученных результатов — на базе кафедры хирургических болезней с курсом акушерства и гинекологии Владимирского филиала Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica 14. Статистическую значимость показателей в группах оценивали по критерию Стьюдента. Соответствие опытных данных нормальному распределению проверяли по критерию Колмогорова—Смирнова. Полученные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое группы значений, σ — среднеквадратичное отклонение выборки. Для проверки статистических гипотез использовали критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки, включенные в исследование, не имели различий по ростовым и возрастным показателям (табл. 1).

При анализе родов выяснилось, что у пациенток основной группы с травмой промежности средняя мас-

са тела плода составила $3479,3 \pm 442,0$ г, что сравнительно больше, чем в группе контроля, — $3340,2 \pm 381,4$ г ($p > 0,05$). Оценка окружности головки новорожденного не выявила статистически значимых различий между исследуемыми группами: $34,12 \pm 1,3$ и $33,86 \pm 1,06$ см в основной и контрольной группе соответственно. Также не было обнаружено статистически значимых различий между группами по продолжительности родов и потужного периода: $9,02 \pm 3,07$ ч в основной группе против $7,01 \pm 3,32$ ч в контрольной группе и $8,62 \pm 3,88$ ч в основной группе против $8,94 \pm 3,01$ ч в контрольной группе соответственно (табл. 2). В основной группе родовой травматизм был представлен следующим образом: разрыв промежности I степени — 36,87 % пациенток, разрыв промежности II степени — 31 %, медиолатеральная эпизиотомия — 32,13 %.

Анализ жалоб показал, что учащенное мочеиспускание статистически значимо чаще встречалось у пациенток основной группы (71 % против 42 % в контрольной группе), как и недержание мочи (77 % против 42 %), дискомфорт при мочеиспускании (34 % против 29 %), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (31 % против 25 %) (табл. 3). При изучении данных

Таблица 1. Антропометрические и возрастные показатели пациенток

Table 1. Anthropometric and age parameters of patients

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Средний возраст, лет Average age, years	$28,97 \pm 4,1$	$27,97 \pm 3,9$	$>0,05$
Средняя масса тела, кг Average body weight, kg	$69,3 \pm 10,8$	$64,98 \pm 4,3$	$>0,05$
Средний рост, см Average height, cm	$165,97 \pm 6,9$	$164,17 \pm 5,8$	$>0,05$
Средний индекс массы тела, кг/м ² Average body mass index, kg/m ²	$25,12 \pm 3,5$	$24,15 \pm 1,7$	$>0,05$

Таблица 2. Характеристики настоящих родов у исследуемых пациенток

Table 2. Characteristics of the current delivery in the study participants

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Масса тела новорожденного, г Body weight of a newborn, g	$3479,3 \pm 442,0$	$3340,2 \pm 381,4$	$>0,05$
Окружность головки новорожденного, см Head circumference of a newborn, cm	$34,12 \pm 1,3$	$33,86 \pm 1,06$	$>0,05$
Продолжительность родов, ч Duration of the delivery, h	$9,02 \pm 3,07$	$7,01 \pm 3,32$	$>0,05$
Продолжительность потужного периода, ч Duration of the pushing stage of the delivery, h	$8,62 \pm 3,88$	$8,94 \pm 3,01$	$>0,05$

опроса выяснилось, что у пациенток обеих групп чаще встречался стрессовый тип недержания мочи, чем урогенитальный. Таким образом, стрессовый тип недержания мочи при физической нагрузке отмечался в основной группе у 38 % пациенток, а в контрольной — у 21 %; при кашле и чихании — у 45 и 32 % пациенток соответственно. Урогенитальный же тип недержания мочи, а именно императивные позывы к мочеиспусканию, наблюдался у 17 % пациенток основной и 12 % пациенток контрольной группы.

При заполнении опросника по здоровью (King's Health Questionnaire) выяснилось, что проблемы с мочеиспусканием вызывают чувство тревоги (у 61 % пациенток основной группы и 56 % пациенток контрольной группы) и трудности в выполнении работы по дому (у 43 % пациенток основной группы и 25 % пациенток контрольной группы), снижают самооценку (у 59 % пациенток основной группы и 52 % пациенток контрольной группы) и работоспособность (у 55 % па-

циенток основной группы и 35 % пациенток контрольной группы) и неблагоприятно влияют на отношения (у 49 % пациенток основной группы и 25 % пациенток контрольной группы), $p > 0,05$ (табл. 4).

При проведении перинеометрии показатели давления мышц промежности на влажный датчик при 1-м измерении в основной группе были $67,46 \pm 4,7$ мм рт. ст., в контрольной — $76,18 \pm 5,12$ мм рт. ст.; при 2-м измерении — $65,07 \pm 5,84$ и $73,24 \pm 3,86$ мм рт. ст. в основной и контрольной группе соответственно; при 3-м измерении — $64,97 \pm 6,3$ и $72,11 \pm 4,98$ мм рт. ст. в основной и контрольной группе соответственно, $p < 0,05$. У пациенток основной группы отмечались наименьшие показатели максимальной продолжительности сокращения тазовых мышц — $14,93 \pm 3,90$ с против $16,90 \pm 3,79$ с в контрольной группе, $p > 0,05$ (табл. 5).

Было выявлено статистически значимое увеличение продольного размера уретры у пациенток основной группы при выполнении пробы Вальсальвы —

Таблица 3. Уродинамические нарушения у исследуемых пациенток, n (%)

Table 3. Urodynamic disorders in the study participants, n (%)

Показатель Parameter	Основная группа Main group n = 100	Контрольная группа Control group n = 100	p
Учащенное мочеиспускание Frequent urination	71 (71)	42 (42)	<0,05
Недержание мочи Urinary incontinence	77 (77)	42 (42)	<0,05
Дискомфорт при мочеиспускании Discomfort when urinating	34 (34)	29 (29)	>0,05
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря Feeling of incomplete emptying of the bladder	31 (31)	25 (25)	>0,05

Таблица 4. Психологические проблемы у исследуемых пациенток, n (%)

Table 4. Psychological issues in the study participants, n (%)

Показатель Parameter	Основная группа Main group n = 100	Контрольная группа Control group n = 100	p
Чувство тревоги A feeling of anxiety	61 (61)	56 (56)	>0,05
Снижение самооценки Decreased self-esteem	59 (43)	52 (52)	>0,05
Трудности в выполнении работы по дому Difficulty doing housework	43 (43)	25 (25)	<0,05
Снижение работоспособности Decreased performance	55 (55)	35 (35)	<0,05
Неблагоприятное влияние на отношения Adverse impact on relationships	49 (49)	25 (25)	<0,05

Таблица 5. Показатели перинеометрии

Table 5. Perineometry parameters

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
1-е измерение, мм рт. ст. First measurement, mm Hg	67,46 ± 4,7	76,18 ± 5,12	<0,05
2-е измерение, мм рт. ст. Second measurement, mm Hg	65,07 ± 5,84	73,24 ± 3,86	<0,05
3-е измерение, мм рт. ст. Third measurement, mm Hg	64,97 ± 6,3	72,11 ± 4,98	<0,05
Максимальная продолжительность сжатия, с Maximum compression duration, s	14,93 ± 3,90	16,90 ± 3,79	>0,05

Таблица 6. Показатели ультразвукового исследования тазового дна

Table 6. Pelvic floor ultrasound examination parameters

Показатель Parameter	Основная группа Main group		Контрольная группа Control group	
	в покое at rest	при натуживании when straining	в покое at rest	при натуживании when straining
Длина уретры, мм Urethra length, mm	29,04 ± 4,7	31,71 ± 4,8	26,82 ± 2,5	28,02 ± 2,5
Ширина уретры, мм Urethra width, mm	3,04 ± 0,9	3,25 ± 1,0	2,51 ± 0,4	2,66 ± 0,4
Угол α, ° Angle α, degrees	27,37 ± 5,1	32,04 ± 6,1	26,59 ± 4,6	29,24 ± 5,3
Угол β, ° Angle β, degrees	115,47 ± 13,1	1127,41 ± 16,1	114,19 ± 7,1	121,29 ± 6,3
Отклонение угла α Deviation of angle α	4,51 ± 2,5		2,49 ± 1,0	
Отклонение угла β Deviation of angle β	11,77 ± 7,0		6,94 ± 4,6	

31,71 ± 4,8 мм по сравнению с контрольной группой – 28,02 ± 2,5 мм ($p < 0,05$). У женщин с родовыми повреждениями промежности диаметр уретры как в состоянии покоя, так и при натуживании был статистически значимо больше, чем у женщин без травмы: в покое – 3,04 ± 0,9 мм против 2,51 ± 0,4 мм, при натуживании – 3,25 ± 1,0 мм против 2,66 ± 0,4 мм соответственно ($p < 0,05$). Параметры углов α и β рассматриваются как ключевые ультразвуковые маркеры состояния уретровезикального сегмента. Их увеличение при функциональной нагрузке указывает на смещение уретры относительно анатомических ориентиров и может свидетельствовать о ее гипермобильности. При сравнительном анализе средние значения углов α и β в покое и при натуживании между группами статистически значимо не различались: угол α – 27,37 ± 5,1° против

26,59 ± 4,6° в покое и 32,04 ± 6,1° против 29,24 ± 5,3° при натуживании ($p > 0,05$); угол β – 115,47 ± 13,1° против 114,19 ± 7,1° в покое и 1127,41 ± 16,1° против 121,29 ± 6,3° при натуживании ($p > 0,05$). Тем не менее амплитуда изменения углов α и β при пробе Вальсальвы была значительно большей у женщин с родовой травмой промежности: 4,51 ± 2,5° против 2,49 ± 1,0° и 11,77 ± 7,0° против 6,94 ± 4,6° в основной и контрольной группе соответственно ($p < 0,05$), что указывает на более выраженную гипермобильность уретры в данной группе пациенток (табл. 6).

Состояние эвакуаторной функции мочевого пузыря анализировалось с применением урофлоуметрии. У пациенток с родовой травмой выявлено достоверное снижение как средней, так и максимальной скорости мочевого потока – 11,65 ± 3,7 и 20,57 ± 6,9 мл/с

Таблица 7. Показатели урофлоуметрии

Table 7. Uroflowmetry parameters

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Средний поток мочи, мл/с Average urine flow, ml/s	11,65 ± 3,7	17,86 ± 2,0	<0,05
Максимальный поток мочи, мл/с Maximum urine flow, ml/s	20,57 ± 6,9	25,18 ± 3,0	<0,05
Время опорожнения мочевого пузыря, с Bladder emptying time, s	29,59 ± 6,5	26,21 ± 4,9	>0,05

по сравнению с показателями контрольной группы – 17,86 ± 2,0 и 25,18 ± 3,0 мл/с соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе отмечалась тенденция к увеличению времени акта мочеиспускания – 29,59 ± 6,5 с против 26,21 ± 4,9 с в контрольной группе, однако различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 7).

Выводы

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что родовая травма промежности является значимым фактором риска формирования тазовых и уродинамических нарушений в раннем послеродовом периоде. У женщин с разрывами промежности и эпизиотомией через 6 мес после родов статистически значимо чаще наблюдаются учащенное мочеиспускание, стрессовое недержание мочи и императивные позывы, что сопровождается снижением силы сокра-

щений мышц тазового дна по данным перинеометрии и более выраженной гипермобильностью уретры при функциональных пробах. Эти изменения сопряжены с ухудшением показателей качества жизни по данным опросников, включая повышение уровня тревожности, снижение самооценки и социальную дезадаптацию. Инструментальная оценка (ультразвуковое исследование и урофлоуметрия) объективизировала наличие функциональных и морфометрических изменений: удлинение и расширение уретры, увеличение амплитуды смещения углов α и β , снижение средней и максимальной скорости мочевого потока. Полученные данные подтверждают необходимость активного скрининга и ранней коррекции нарушений тазового дна в послеродовом периоде, что позволит предупредить их хронизацию, снизить риск прогрессирования уродинамических дисфункций и повысить качество жизни пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Чикишева А.А. и др. Расстройство мочеиспускания после родов: методы коррекции. *Consilium Medicum* 2018;20(6):66–9. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.66-69
Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Chikisheva A.A. et al. Urination disorders after childbirth: treatment methods. *Consilium Medicum* 2018;20(6):66–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.66-69
- Чечнева М.А., Реброва Т.В., Климова И.В. Влияние эпизиотомии на состояние тазового дна после вагинальных родов. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2020;20(2):47–54. DOI: 10.17116/rosakush20202002147
Chechneva M.A., Rebrova T.V., Klimova I.V. Effect of episiotomy on the state of the pelvic floor after vaginal delivery. *Rossiysky vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrics-Gynecology* 2020;20(2):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20202002147
- Михельсон А.А., Мальгина Г.Б., Лукьянова К.Д. и др. Ранняя диагностика и профилактика тазовых и уродинамических дисфункций у женщин после родоразрешения. *Гинекология* 2022;24(4):295–301. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201782
Mikhelson A.A., Malgina G.B., Lukyanova K.D. et al. Early diagnosis and prevention of pelvic and urodynamic dysfunctions in women after childbirth. *Ginekologiya = Gynecology* 2022; 24(4):295–301. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201782
- Кочев Д.М., Дикке Г.Б. Дисфункция тазового дна до и после родов и превентивные стратегии в акушерской практике. *Акушерство и гинекология* 2017;(5):9–15. DOI: 10.18565/aig.2017.5.9-15
Kochev D.M., Dikke G.B. Pelvic floor dysfunction before and after childbirth and preventive strategies in obstetric practice. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2017;(5):9–15. DOI: 10.18565/aig.2017.5.9-15
- Thom D.H., Rortveit G. Prevalence of postpartum urinary incontinence: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(12):1511–22. DOI: 10.3109/00016349.2010.526188
- Suar G., Cevik F., Yavuz N.S., Özerdoğan N. Urinary incontinence in the postpartum 1-year period: its prevalence and effect on psychosocial status of women. *Low Urin Tract Symptoms* 2023;15(5):191–9. DOI: 10.1111/luts.12495
- Giugale L., Moalli P., Canavan T. et al. Prevalence and Predictors of Urinary Incontinence at 1 Year Postpartum. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2021;27(2):e436–41. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000955

Вклад авторов

П.А. Кошулько: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;
В.А. Тараканов, Л. Ванденхенде, Л.О. Давудова, Е.С. Ловцева, А.Д. Дмитрашко: сбор и обработка материала;
А.В. Дмитриева, А.А. Мальканова, В.М. Зыкова, С.А. Махова, К.Ю. Путинцева: статистическая обработка данных;
А.А. Емельянов, А.С. Степанова: написание статьи.

Authors' contributions

P.A. Koshulko: concept and design of the study, editing the article;
V.A. Tarakanov, L. Vandenhende, L.O. Davudova, E.S. Lovtseva, A.D. Dmitrashko: collection and processing of material;
A.V. Dmitrieva, A.A. Malkanova, V.M. Zyкова, S.A. Makhova, K.Yu. Putintseva: statistical data processing;
A.A. Emelyanov, A.S. Stepanova: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Кошулько / P.A. Koshulko: <https://orcid.org/0000-0003-2806-4017>
В.А. Тараканов / V.A. Tarakanov: <https://orcid.org/0009-0006-9315-9118>
Л. Ванденхенде / L. Vandenhende: <https://orcid.org/0009-0008-0914-4517>
Л.О. Давудова / L.O. Davudova: <https://orcid.org/0009-0000-7463-0767>
Е.С. Ловцева / E.S. Lovtseva: <https://orcid.org/0009-0002-4648-2423>
А.Д. Дмитрашко / A.D. Dmitrashko: <https://orcid.org/0009-0000-3541-1182>
А.В. Дмитриева / A.V. Dmitrieva: <https://orcid.org/0009-0000-4052-3576>
А.А. Мальканова / A.A. Malkanova: <https://orcid.org/0009-0002-9020-7109>
В.М. Зыкова / V.M. Zyкова: <https://orcid.org/0009-0000-6361-8417>
С.А. Махова / S.A. Makhova: <https://orcid.org/0009-0008-2235-9029>
К.Ю. Путинцева / K.Yu. Putintseva: <https://orcid.org/0009-0007-0940-6647>
А.А. Емельянов / A.A. Emelyanov: <https://orcid.org/0009-0008-0084-1930>
А.С. Степанова / A.S. Stepanova: <https://orcid.org/0009-0003-9870-7126>

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 Владимирского филиала ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Vladimir branch of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-90-96>

Сравнительная оценка использования ингибиторов ароматазы и их комбинации с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном в программах вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических пациенток

М.В. Киселева, И.А. Яговкина, М.Н. Лунькова, А.Д. Каприн, С.А. Иванов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Ирина Александровна Яговкина ir.yagovkina@yandex.ru

Введение. Сохранение фертильности – важный вопрос в рамках комплексного лечения основного злокачественного заболевания. Одним из перспективных методов получения генетического материала является стимуляция суперовуляции с использованием летрозола.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность протоколов с использованием летрозола и его сочетания с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном.

Материалы и методы. В исследование включено 130 пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. Пациентки были распределены на 2 группы в зависимости от выбранного протокола стимуляции суперовуляции, а внутри каждой группы – на подгруппы в зависимости от уровня антимюллера гормона (АМГ): $<1,2$ и $\geq 1,2$ нг/мл. Пациенткам были проведены стимуляция суперовуляции, забор и количественная оценка полученных клеток, динамический контроль уровня эстрадиола до и после стимуляции.

Результаты. В подгруппе пациенток с уровнем АМГ $\geq 1,2$ нг/мл ($n = 90$) комбинированная терапия летрозолом с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном показала значительное превосходство, обеспечив больше ооцитов по сравнению с монотерапией летрозолом ($8,6 \pm 3,1$ против $5,3 \pm 5,1$; $p = 0,02$). При этом доля пациенток, достигших уровня эстрадиола <50 пг/мл, не имела достоверных различий между группами (22 % против 18 %; $p = 0,62$).

У пациенток с уровнем АМГ $<1,2$ нг/мл ($n = 40$) оба протокола продемонстрировали сопоставимую эффективность по количеству полученных ооцитов ($2,8 \pm 2,5$ против $2,1 \pm 2,3$; $p = 0,42$), однако комбинированная терапия обеспечила достоверно лучшее понижение уровня эстрадиола (на 77 % против 65 %; $p = 0,03$), что свидетельствует о более эффективном гормональном контроле в данной группе.

Выводы. У пациенток с уровнем АМГ $\geq 1,2$ нг/мл комбинация летрозола с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном достоверно увеличивает количество получаемых ооцитов без значимого повышения риска роста уровня эстрадиола, что обосновывает ее применение в программах сохранения фертильности. Для пациенток с пониженным овариальным резервом требуются дальнейшие клинические наблюдения.

Ключевые слова: стимуляция суперовуляции, ингибитор ароматазы, летрозол, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, эффективность, онкологический риск

Для цитирования: Киселева М.В., Яговкина И.А., Лунькова М.Н. и др. Сравнительная оценка использования ингибиторов ароматазы и их комбинации с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном в программах вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических пациенток. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):90–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-90-96>

Comparative evaluation of aromatase inhibitors and their combination with recombinant follicle-stimulating hormone in assisted reproductive technology programs for cancer patients

M.V. Kiseleva, I.A. Yagovkina, M.N. Lunkova, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Irina Aleksandrovna Yagovkina ir.yagovkina@yandex.ru

Background. Fertility preservation is a critical component of comprehensive cancer treatment. One promising method for obtaining genetic material is superovulation stimulation using letrozole.

Aim. Comparative assessment of the efficacy and safety of protocols using letrozole alone and in combination with recombinant follicle-stimulating hormone.

Materials and methods. The study included 130 patients with reproductive system malignancies. Participants were divided into two groups based on the superovulation induction protocol used, with further stratification by anti-Müllerian hormone (AMH) level (<1.2 ng/mL and ≥ 1.2 ng/mL). All patients underwent superovulation stimulation, oocyte retrieval with quantitative assessment, and dynamic monitoring of estradiol levels before/after stimulation.

Results. In the subgroup of patients with AMH levels ≥ 1.2 ng/mL ($n = 90$), the combination of letrozole with recombinant follicle-stimulating hormone demonstrated superior outcomes, more oocytes compared to letrozole monotherapy (8.6 ± 3.1 vs 5.3 ± 5.1 ; $p = 0.02$). While the proportion of patients achieving estradiol levels <50 pg/mL showed no significant difference between groups (22 % vs 18 %; $p = 0.62$).

For patients with AMH levels <1.2 ng/mL ($n = 40$), both protocols showed comparable efficacy in terms of oocyte retrieval (2.8 ± 2.5 vs 2.1 ± 2.3 ; $p = 0.42$). However, the combination therapy provided significantly better estradiol suppression (77 % level reduction vs 65 %; $p = 0.03$), suggesting improved hormonal control in this patient population.

Conclusion. For patients with AMH ≥ 1.2 ng/mL, letrozole + recombinant follicle-stimulating hormone significantly increases oocyte yield without substantially elevating estradiol risk, supporting its use in fertility preservation programs. Patients with diminished ovarian reserve require further clinical investigation.

Keywords: superovulation stimulation, aromatase inhibitor, letrozole, recombinant follicle-stimulating hormone, estradiol, efficacy, oncological risk

For citation: Kiseleva M.V., Yagovkina I.A., Lunkova M.N. et al. Comparative evaluation of aromatase inhibitors and their combination with recombinant follicle-stimulating hormone in assisted reproductive technology programs for cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):90–6. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-90-96>

Введение

В 2020 г. в мире было выявлено 19 млн случаев онкологических заболеваний, из них 5 % пришлось на пациентов, возраст которых был <40 лет на момент установления диагноза [1]. В 2023 г. в Российской Федерации выявлено 674 587 случаев злокачественных новообразований, из которых 366 678 пришлось на женскую часть населения. Доля женщин репродуктивного возраста составила 38 % [2]. Отмечается, что наибольшую долю в структуре онкологической заболеваемости у женщин составляли злокачественные новообразования органов репродуктивной системы – 40,1 % [3].

Заболеваемость злокачественными новообразованиями у женщин репродуктивного возраста является не только медицинской, но и социальной проблемой, так как напрямую оказывает влияние на демографическую ситуацию в стране. По данным Института социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы, средний возраст россиянок на момент рождения первого ребенка в Российской Федерации в 2017 г.

составлял 28,5 года [4], а в 2021 г., по данным Росстата, – 28 лет 10 мес [5]. Опираясь на эти сведения, можно сделать вывод о существовании тенденции к увеличению возраста реализации репродуктивной функции у женщин.

Благодаря развитию новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований отмечается снижение смертности в Российской Федерации за 3 года на 4,5 % [2]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что более чем у 70 % пациентов одним из этапов комплексного лечения злокачественного новообразования является химио- и/или лучевая терапия, обладающая гонадотоксическим действием, что впоследствии может привести к бесплодию [6, 7]. Сохранение фертильности у женщин репродуктивного возраста является очень важным вопросом в рамках комплексного лечения основного злокачественного заболевания.

В настоящее время существует несколько способов сохранения фертильности у женщин: криоконсервация эмбрионов и ооцитов, овариальной ткани, созревание

яйцеклеток *in vitro*, забор ооцитов из экстрагированной овариальной ткани с последующим их дозреванием *in vitro*.

Важным этапом в процедуре криоконсервации является выбор метода получения генетического материала. В настоящее время нет единого мнения об использовании того или иного протокола получения репродуктивного материала. В клинической практике наиболее широко распространены «длинная» программа с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, программа с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, включая его разные модификации [8]. Но стоит отметить, что в случае сохранения фертильности у женщин с онкологическими заболеваниями время играет лимитирующую роль, поэтому очень важно выбрать наиболее эффективную программу стимуляции суперовуляции. В настоящее время расширился список препаратов, используемых для стимуляции суперовуляции яичников. Одними из альтернативных препаратов являются ингибиторы ароматазы, в частности летрозол.

Ингибиторы ароматазы изначально были созданы как средства для лечения рака молочной железы, но впоследствии обнаружился их положительный эффект в преодолении ановуляторного бесплодия. В систематическом обзоре и метаанализе T. Yoshida и соавт. (2023), а также в научной статье J. Letourneau и соавт. (2021) приведены исследования по сравнительной характеристике данных препаратов в сочетании с гонадотропин-рилизинг-гормоном (в качестве индуктора суперовуляции) и без него, однако полученные данные достаточно неоднозначны. Авторы пришли к выводу о том, что нет значительной разницы в количестве полученных ооцитов при использовании вышеназванных препаратов [9, 10].

Обращает на себя внимание тот факт, что эпизодические данные, приведенные в литературе, включали использование ингибиторов ароматазы в группе больных исключительно раком молочной железы. В малочисленных статьях авторы приходят к выводу о необходимости дальнейшего изучения возможных программ для получения генетического материала у женщин с онкологическими заболеваниями.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность протоколов с использованием летрозола и его сочетания с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (рФСГ).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России в период с 2020 по 2025 г. В исследование было включено 130 пациенток репродуктивного возраста с подтвержденны-

ми злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы, включая рак молочной железы, тела и шейки матки, яичников и вульвы. Все участницы были случайным образом распределены на 2 группы: первая получала монотерапию летрозолом в дозе 5 мг/сут, вторая – комбинацию летрозола (5 мг/сут) и рФСГ (150 МЕ). Стратификация проводилась по уровню антимюллера гормона (АМГ) с пороговым значением 1,2 нг/мл, что позволило выделить подгруппы пациенток с сохраненным (уровень АМГ $\geq 1,2$ нг/мл) и пониженным (уровень АМГ $< 1,2$ нг/мл) овариальным резервом (рис. 1).

Критериями включения служили возраст 18–45 лет, подписанное информированное согласие, подтвержденный онкологический диагноз, планируемая гонадотоксичная терапия и отсутствие отдаленных метастазов. Исключались пациентки с крайне низким овариальным резервом (уровень АМГ $< 0,1$ нг/мл), тяжелой сопутствующей патологией и признаками отдаленного метастазирования. Все участницы предварительно проходили комплексное обследование, включающее клинико-лабораторные исследования, оценку гормонального профиля (определение уровней АМГ, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола (E_2)), трансвагинальное ультразвуковое исследование посредством использования трансвагинального датчика с частотой 5,0–7,5 МГц с определением овариального резерва, а также полное онкологическое стадирование по системам TNM и FIGO.

Стимуляция суперовуляции проводилась посредством использования ингибитора ароматазы летрозола и его сочетания с рФСГ. Данный препарат допустим к использованию у пациентов с онкологическими заболеваниями, что подтверждено в клинических

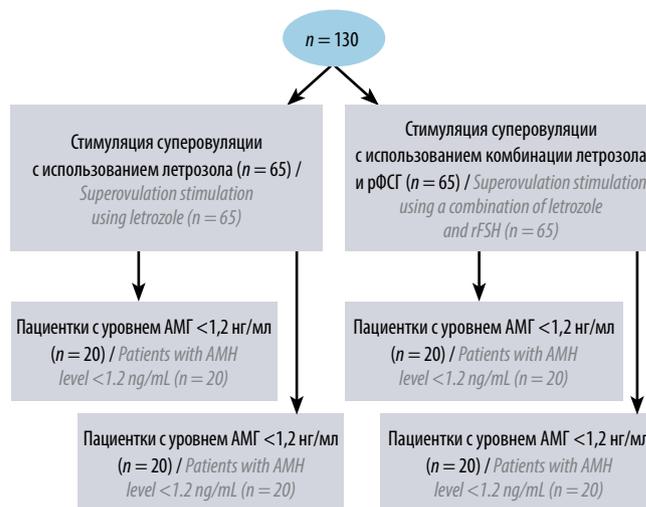


Рис. 1. Дизайн исследования. рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон

Fig. 1. Study design. rFSH – recombinant follicle-stimulating hormone; AMH – anti-Müllerian hormone

рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения России в 2024 г. Процедуру начинали на 2–3-й день менструального цикла под ультразвуковым контролем. При повышении уровня $E_2 > 250$ пг/мл после пункции продолжали прием летрозола до достижения концентрации $E_2 < 50$ пг/мл. После трансвагинальной пункции выполняли тщательную эмбриологическую оценку. В аспирированной фолликулярной жидкости проводили поиск ооцитокумулюсных комплексов с последующей культивацией ооцитов и оценкой степени их зрелости; в случае оплодотворения ооцитов определяли качество эмбрионов по шкале Gardner, затем проводили криоконсервацию полученного генетического материала.

Результаты

Результаты исследования продемонстрировали существенные различия в эффективности протоколов стимуляции в зависимости от исходного уровня АМГ. У пациенток с сохраненным овариальным резервом (уровень АМГ $\geq 1,2$ нг/мл) комбинированный протокол, включающий летрозол и рФСГ, показал достоверно лучшие результаты по сравнению с монотерапией летрозолом. Количество полученных ооцитов составило $8,6 \pm 6,8$ против $5,3 \pm 5,1$ ($p = 0,02$), что соответствует приросту на 3,3 ооцита (95 % доверительный интервал 0,8–5,8). Аналогичная тенденция наблюдалась и по количеству криоконсервированных эмбрионов: $2,9 \pm 2,7$ в группе комбинированной терапии против $1,6 \pm 2,4$ при монотерапии ($p = 0,04$), с абсолютной разницей 1,3 эмбриона (95 % доверительный интервал 0,1–2,5). Эти данные подтверждают синергический эффект

сочетания летрозола с гонадотропинами у пациенток с относительно сохранным фолликулярным аппаратом. В подгруппе пациенток с пониженным овариальным резервом (уровень АМГ $< 1,2$ нг/мл) оба протокола продемонстрировали сопоставимо низкую эффективность. Ооцитарный выход составил $2,8 \pm 2,5$ при комбинированной стимуляции и $2,1 \pm 2,3$ при монотерапии ($p = 0,42$), а число полученных эмбрионов – $0,7 \pm 0,9$ и $0,5 \pm 0,7$ соответственно ($p = 0,51$). Отсутствие значимых различий между группами указывает на необходимость разработки альтернативных подходов к стимуляции у данной категории пациенток (рис. 2, табл. 1).

Особый интерес представляют данные о динамике уровня E_2 , имеющие ключевое значение для оценки онкологической безопасности. У пациенток с пониженным овариальным резервом отмечалось значимое снижение уровня E_2 : на 71 % при использовании летрозола ($p = 0,003$) и на 77 % при комбинированном протоколе ($p < 0,001$). При этом 60–75 % пациенток данной группы достигли целевого уровня $E_2 < 50$ пг/мл, что особенно важно для больных гормонозависимыми формами рака. В отличие от данной группы, у пациенток с нормальным овариальным резервом уровни E_2 оставались стабильными в обоих протоколах ($p = 0,54$ для монотерапии; снижение на 11 % при комбинации, $p = 0,32$), и лишь 20–25 % из них достигли порогового значения уровня $E_2 < 50$ пг/мл (рис. 3, табл. 2).

Важно отметить, что оба протокола продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности. Частота синдрома гиперстимуляции яичников не превышала ожидаемых популяционных значений, а случаев тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников

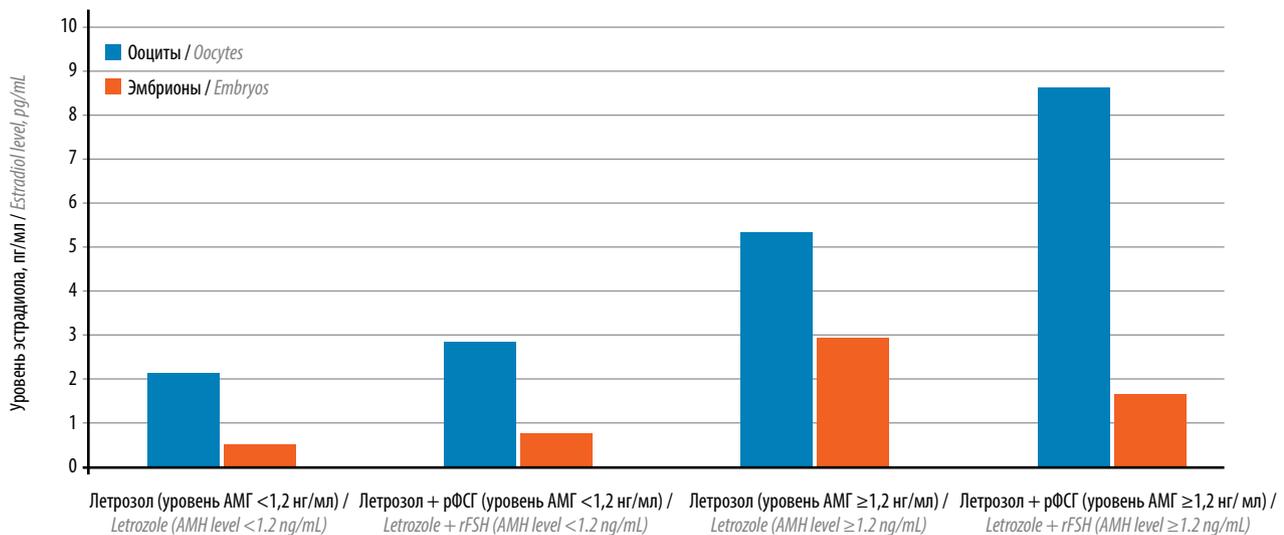


Рис. 2. Количество полученных ооцитов и эмбрионов, распределение по подгруппам. рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон

Fig. 2. Number of oocytes and embryos retrieved, by subgroup. rFSH – recombinant follicle-stimulating hormone; AMH – anti-Müllerian hormone

Таблица 1. Количество полученных ооцитов и эмбрионов, распределение по подгруппам
Table 1. Number of oocytes and embryos retrieved, distribution by subgroups

Группа Group	Ооциты Oocytes (Mean ± SD)	p	Эмбрионы Embryos (Mean ± SD)	p
Летрозол Letrozole				
Уровень АМГ <1,2 нг/мл (n = 20) AMH level <1.2 ng/ml (n = 20)	2,1 ± 2,3	0,42	0,5 ± 0,7	0,51
Уровень АМГ ≥1,2 нг/мл (n = 45) AMH level ≥1.2 ng/ml (n = 45)	5,3 ± 5,1	0,02*	2,9 ± 2,7	0,04*
Летрозол + рФСГ Letrozole + rFSH				
Уровень АМГ <1,2 нг/мл (n = 20) AMH level <1.2 ng/ml (n = 20)	2,8 ± 2,5	0,42	0,7 ± 0,9	0,51
Уровень АМГ ≥1,2 нг/мл (n = 45) AMH level ≥1.2 ng/ml (n = 45)	8,6 ± 6,8	0,02*	1,6 ± 2,4	0,04*

*p < 0,05.

Примечание. рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон; Mean ± SD – среднее ± стандартное отклонение.

Note. rFSH – recombinant follicle-stimulating hormone; AMH – anti-Müllerian hormone; Mean ± SD – average value ± standard deviation.

- Летрозол (уровень АМГ <1,2 нг/мл) / Letrozole (AMH level <1.2 ng/mL)
- Летрозол (уровень АМГ ≥1,2 нг/мл) / Letrozole (AMH level ≥1.2 ng/mL)
- Летрозол + рФСГ (уровень АМГ <1,2 нг/мл) / Letrozole + rFSH (AMH level <1.2 ng/mL)
- Летрозол + рФСГ (уровень АМГ ≥1,2 нг/мл) / Letrozole + rFSH (AMH level ≥1.2 ng/mL)

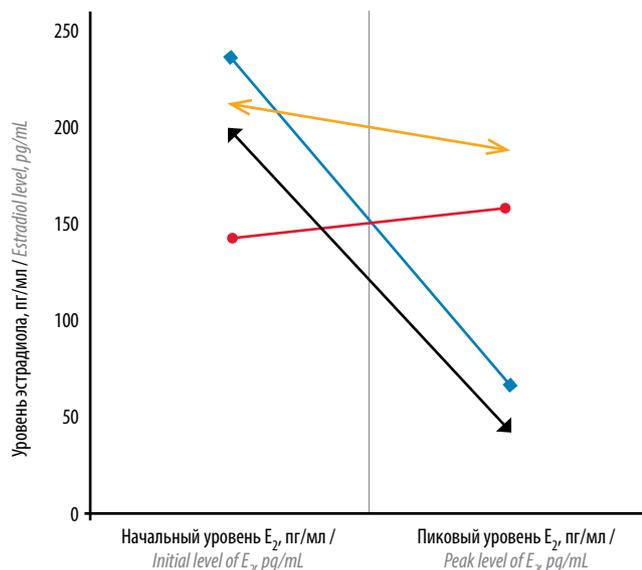


Рис. 3. Динамический уровень эстрадиола в каждой из подгрупп. рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон; E₂ – эстрадиол

Fig. 3. Dynamics of estradiol levels by subgroup. rFSH – recombinant follicle-stimulating hormone; AMH – anti-Müllerian hormone; E₂ – estradiol

зафиксировано не было. Эти данные подтверждают возможность безопасного применения изучаемых схем стимуляции в клинической практике.

Обсуждение

Проведенное исследование предоставляет важные данные для оптимизации протоколов стимуляции яичников у онкологических пациенток, проходящих процедуру сохранения фертильности. Полученные результаты подчеркивают критическую роль стратификации по уровню АМГ при выборе протокола стимуляции, демонстрируя принципиальные различия в ответе на лечение у пациенток с нормальным и пониженным овариальным резервом.

Наши данные о преимуществе комбинации летрозола и рФСГ в подгруппе пациенток с нормальным овариальным резервом (уровень АМГ ≥1,2 нг/мл) согласуются с результатами исследования FOLLSYNC (2021), подтверждая более высокий выход ооцитов при использовании комбинированного протокола. Важно отметить, что в нашей когорте было достигнуто более выраженное снижение уровня E₂ (77 % против 62 % в исследовании FOLLSYNC) у пациенток с пониженным ответом яичников, что указывает на возможность улучшения гормонального контроля при модификации протоколов стимуляции [10]. Ограниченная эффективность обоих протоколов в подгруппе пациенток с пониженным овариальным резервом

Таблица 2. Динамический уровень эстрадиола в каждой из подгрупп
Table 2. Dynamics of estradiol levels by subgroup

Группа Group	Уровень E ₂ до стимуляции, пг/мл Baseline E ₂ level, pg/mL	Уровень E ₂ после стимуляции, пг/мл Post-stimulation E ₂ level, pg/mL	ΔE ₂ , %	p (pre vs post)
Уровень АМГ <1,2 нг/мл AMH level <1.2 ng/mL				
Летрозол Letrozole	234,5 ± 382,1	67,8 ± 92,4	-71	0,003*
Летрозол + рФСГ Letrozole + rFSH	198,6 ± 112,4	45,2 ± 38,1	-77	<0,001**
Уровень АМГ ≥1,2 нг/мл AMH level ≥1.2 ng/mL				
Летрозол Letrozole	142,3 ± 191,2	158,4 ± 224,1	+11	0,54
Летрозол + рФСГ Letrozole + rFSH	210,4 ± 185,7	187,3 ± 210,5	-11	0,32

*p < 0,01.

**p < 0,001.

Примечание. рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон; E₂ – эстрадиол.
Note. rFSH – recombinant follicle-stimulating hormone; AMH – anti-Müllerian hormone; E₂ – estradiol.

(уровень АМГ <1,2 нг/мл) (≤2,8 ооцита) подтверждает выводы метаанализа R.A. Anderson и соавт. (2023), в котором АМГ был идентифицирован как наиболее значимый предиктор успеха стимуляции [11]. Интересно, что только 20–25 % пациенток с нормальным овариальным резервом в нашем исследовании достигли уровня E₂ <50 пг/мл, что несколько ниже показателя 35 % в работе К.А. Rodriguez-Wallberg и соавт. (2022) [12]. Это расхождение может быть связано с особенностями нашего исследования, где преобладали пациентки с гормонозависимыми злокачественными новообразованиями. При сравнении с данными К. Октау и соавт. (2018), где средний выход ооцитов при использовании аналогичного протокола составил 1,9, наши результаты (2,8 ооцита) могут свидетельствовать о преимуществах модифицированного подхода к стимуляции [13].

Выводы

Проведенное исследование убедительно демонстрирует важность индивидуального подхода к выбору протокола стимуляции яичников у онкологических пациенток, основанного на определении уровня АМГ. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе комбинированного протокола с использованием летрозола и рФСГ у пациенток с нормальным овариальным резервом (уровень АМГ ≥1,2 нг/мл), выразившемся в статистически значимом увеличении количества получаемых ооцитов по сравнению с монотерапией ле-

трозолом (8,6 против 5,3; p = 0,02) при сохранении удовлетворительного профиля безопасности. В то же время у пациенток с пониженным овариальным резервом (уровень АМГ <1,2 нг/мл) оба изучаемых протокола показали сопоставимо низкую эффективность, что указывает на необходимость проведения дальнейших клинических исследований.

Настоящая работа обосновывает целесообразность внедрения в клиническую практику программ сохранения фертильности АМГ-ориентированного подхода, позволяющего достичь баланса между эффективностью стимуляции и онкологической безопасностью. Особое значение приобретает необходимость тщательного мониторинга уровня E₂ при применении комбинированного протокола у пациенток с нормальным овариальным резервом. Полученные данные подчеркивают актуальность разработки новых, более эффективных стратегий стимуляции для пациенток с неудовлетворительным овариальным ответом, что представляет собой важное направление для дальнейших исследований в области репродуктивной медицины и онкофертильности. Результаты исследования вносят существенный вклад в развитие персонализированного подхода к сохранению фертильности у онкологических пациенток, предлагая клинически обоснованные алгоритмы выбора протокола стимуляции на основе объективных показателей овариального резерва.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Santaballa A., Márquez-Véga C., Rodríguez-Lescure Á. et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2022;24(2):227–43. DOI: 10.1007/s12094-021-02699-2
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. The State of Cancer Care in Russia 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The State of Cancer Care in Russia 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
4. Бурдяк А.А., Логинов Д.М., Малева Т.М. и др. Текущие тенденции в социальном развитии (по результатам регулярного мониторинга ИНСАП РАНХиГС). *Экономическое развитие России* 2017;24(4):86–95. Burdyak A.A., Loginov D.M., Maleva T.M. et al. Current trends in social development: Results from the regular monitoring by RANEPА INSAP. *Ekonomicheskoe razvitie Rossii = Economic Development of Russia* 2017;24(4):86–95. (In Russ.).
5. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/>. Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosstat.gov.ru/>. (In Russ.).
6. Kiseleva M., Malinova I., Komarova E. et al. The first Russian case of pregnancy after orthotopic transplantation of vitrified ovarian tissue. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(Suppl 1):91, 92. DOI: 10.3109/09513590.2015.1086518
7. Лунькова М.Н., Киселева М.В. Сохранение фертильности у онкологических больных. *Медицинский радиологический журнал* 2023;(3):71, 72. DOI: 10.52313/22278710.2023.71 Lunkova M.N., Kiseleva M.V. Fertility preservation in cancer patients. *Meditsinskiy radiologicheskii zhurnal = Medical Radiology Journal* 2023;(3):71, 72. DOI: 10.52313/22278710.2023.71
8. Chan J.L., Letourneau J., Salem W. et al. Regret around fertility choices is decreased with pretreatment counseling in gynecologic cancer patients. *J Cancer Surviv* 2017;11(1):58–63. DOI: 10.1007/s11764-016-0563-2
9. Xiao J.S., Su C.M., Zeng X.T. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9): e106854. DOI: 10.1371/journal.pone.0106854
10. Checa Vizcaino M.A., Corchado A.R., Cuadri M.E. et al. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. *Reprod Biomed Online* 2012;24(6): 606–10. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.02.020
11. Anderson R.A., Amant F., Braat D. et al. ESHRE guideline: Female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052. DOI: 10.1093/hropen/hoaa052
12. Rodriguez-Wallberg K.A., Eloranta S., Krawiec K. et al. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(3):761–9. DOI: 10.1007/s10549-017-4555-3
13. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H. et al. Fertility Preservation in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994–2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914

Вклад авторов

М.В. Киселева: разработка концепции и дизайна исследования;
И.А. Яговкина: анализ полученных данных, статистическая обработка данных, анализ литературы, написание статьи;
М.Н. Лунькова: сбор и анализ данных;
А.Д. Каприн, С.А. Иванов: редактирование статьи.

Authors' contributions

M.V. Kiseleva: development of the concept and design of the study;
I.A. Yagovkina: analysis of the obtained data, statistical processing of data, literature analysis, writing the article;
M.N. Lunkova: data collection and analysis;
A.D. Kaprin, S.A. Ivanov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Киселева / M.V. Kiseleva: <https://orcid.org/0000-0001-8464-1726>
И.А. Яговкина / I.A. Yagovkina: <https://orcid.org/0009-0000-5121-9609>
М.Н. Лунькова / M.N. Lunkova: <https://orcid.org/0000-0002-9205-0317>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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 Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 18.06.2025. **Принята к публикации:** 07.07.2025. **Опубликована онлайн:** 15.11.2025.
Article submitted: 18.06.2025. **Accepted for publication:** 07.07.2025. **Published online:** 15.11.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-97-106>

Заболеваемость гинекологическим раком и смертность от него в Сибирском федеральном округе в 2013–2023 гг.

О.А. Ананина¹, Л.Д. Жуйкова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Г.А. Кононова¹, Ю.Д. Кондрашина¹,
Л.В. Пикалова¹, Е.А. Украинцева³

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110

Контакты: Ольга Александровна Ананина ananina.olga@bk.ru

Введение. Уровень заболеваемости гинекологическим раком и смертности от него в Сибирском федеральном округе (СФО) выше среднероссийского. В контексте современного демографического кризиса на фоне снижения рождаемости на территориях России вопросы сохранения и изучения женского здоровья, в том числе онкологического, являются актуальными.

Цель исследования – анализ эпидемиологических показателей гинекологического рака в СФО и на его территориях за 2013–2023 гг.

Материалы и методы. Показатели рассчитаны на основании отчетных форм №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» субъектов СФО, а также сведений Росстата России о численности и половозрастном составе населения этих территорий за 2014–2023 гг. Анализ показателей проводился с использованием Z-критерия и регрессионного анализа.

Результаты. На территории СФО за исследуемый период выявлены повышение заболеваемости раком тела матки (РТМ) на 30,0 % и раком яичников (РЯ) на 11,0 %, снижение заболеваемости раком шейки матки (РШМ) на 13,1 %. Кумулятивный риск развития рака в СФО повысился и составил в 2023 г. 2,5 % для РТМ и 1,4 % для РЯ, отмечено снижение риска развития рака до 1,6 % для РШМ. Для РТМ и РЯ отмечен более высокий темп прироста интенсивного показателя заболеваемости у женщин репродуктивного возраста (51,6 и 35,5 % соответственно), чем у женщин старше 50 лет (39,3 и 5,5 % соответственно), для РШМ – небольшой прирост показателя (+0,3 %) у молодой возрастной группы и убыль (–17,3 %) у старшей возрастной группы. Смертность понизилась при РТМ на 12,6 %, при РЯ – на 14,1 %, при РШМ – на 20,8 %. Значимых изменений индекса достоверности учета не наблюдалось.

Выводы. Результаты исследования изменения динамических эпидемиологических показателей могут служить основанием для коррекции территориальных онкологических программ и диспансеризации населения с целью ранней диагностики и профилактики гинекологического рака.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников, Сибирский федеральный округ

Для цитирования: Ананина О.А., Жуйкова Л.Д., Коломиец Л.А. и др. Заболеваемость гинекологическим раком и смертность от него в Сибирском федеральном округе в 2013–2023 гг. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):97–106.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-97-106>

Incidence of gynecological cancer and mortality from it in the Siberian Federal District in 2013–2023

O.A. Ananina¹, L.D. Zhuykova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, G.A. Kononova¹, Yu.D. Kondrashina¹, L.V. Pikalova¹, E.A. Ukraintseva³

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

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

³Altai Regional Oncology Dispensary; 110 Zmeinogorsky Tract, 656045 Barnaul, Russia

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

Background. The incidence and mortality rates of gynecological cancer in the Siberian Federal District (SFD) are higher than in Russia. In the context of the current demographic crisis against the backdrop of declining birth rates in Russia, issues of preserving and studying women's health, including oncological health, are relevant.

Aim. Analysis of gynecological cancer epidemiological indicators in the SFD and its territories for 2013–2023.

Materials and methods. The indicators were calculated based on reporting forms No. 7 "Information on malignant neoplasms" of the subjects of the SFD, as well as information on the number and age and sex composition of the population of these territories of the Russian Federal State Statistics Service for 2014–2023. The analysis of the indicators was carried out using the Z-criterion and regression analysis.

Results. In the SFD, over the study period, an increase in the incidence of uterine cancer (UC) by 30.0 % and ovarian cancer (OC) by 11.0 % and a decrease in cervical cancer (CC) by 13.1 % were detected. An increase in the average age of UC patients from 61.2 to 63.3 years, from 57.3 to 58.1 years for OC, and from 50.8 to 52.5 years for CC was observed. An increase in the cumulative risk of developing cancer in the SFD in 2023 was noted: 2.5 % for UC, 1.4 % for OC, and a decrease in the risk for CC to 1.6 %. A higher rate of increase in the intensive incidence rate for UC and OC was noted in women of reproductive age (51.6 and 35.5 %, respectively) than in women over 50 age group (39.3 and 5.5 %), for CC – a small increase in the indicator in the young (+0.3 %) and a decrease in the older age group (–17.3 %). Mortality decreased by 12.6 % for UC, 14.1 % for OC, and 20.8 % for CC. No significant changes in the recording reliability index were observed.

Conclusion. The results of the study on changes in dynamic epidemiological indicators can serve as a basis for adjusting territorial programs of anti-cancer measures and population screening for the purpose of early diagnosis and prevention of gynecological cancer.

Keywords: morbidity, mortality, cervical cancer, uterine cancer, ovarian cancer, Siberian Federal District

For citation: Ananina O.A., Zhuykova L.D., Kolomiets L.A. et al. Incidence of gynecological cancer and mortality from it in the Siberian Federal District in 2013–2023. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):97–106. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-97-106>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) женских половых органов являются одной из лидирующих патологий в структуре онкологической заболеваемости, инвалидизации и смертности среди женщин репродуктивного возраста в мире. В 2022 г. на гинекологический рак пришлось 15,3 % всех случаев заболевания раком и >15,7 % всех смертей от онкологических заболеваний среди женщин в мире: зарегистрировано около 420 тыс. случаев рака тела матки (РТМ) (4,3 %; 6-е место в структуре онкозаболеваемости, стандартизованный показатель (СП) – 8,4⁰/₀₀₀₀), 665 тыс. случаев рака шейки матки (РШМ) (6,9 %; 4-е место, СП – 14,1⁰/₀₀₀₀) и 325 тыс. случаев рака яичников (РЯ) (3,4 %; 8-е место, СП – 6,7⁰/₀₀₀₀) [1–3].

На территории Российской Федерации (РФ) в 2022 г. на ЗНО женских половых органов пришлось 17,0 % всех ЗНО у женщин: РТМ – 8,2 % (СП – 18,8⁰/₀₀₀₀), РШМ – 4,7 % (СП – 13,8⁰/₀₀₀₀), РЯ – 4,1 % (СП – 10,9⁰/₀₀₀₀). В структуре онкосмертности женского населения доля РТМ составила 4,7 % (СП – 4,7⁰/₀₀₀₀), РШМ – 5,3 % (СП – 3,8⁰/₀₀₀₀), РЯ – 5,6 % (СП – 4,6⁰/₀₀₀₀) [4]. В Сибирском федеральном округе (СФО) в 2022 г. СП заболеваемости гинекологическим раком был выше среднероссийского на 10,5 %, смертности – на 9,0 %.

Изучение заболеваемости гинекологическим раком и смертности от него особенно значимо на фоне со-

крашения популяции женщин молодого возраста: за 10 лет (2013–2022 гг.) численность женщин 20–24 лет уменьшилась в РФ в 1,5 раза, в СФО – в 1,8 раза, в Томской области – в 1,7 раза; численность женщин 25–29 лет – в 1,6; 1,8 и 1,9 раза соответственно. Темп убыли коэффициента рождаемости на 1 тыс. женщин за этот период составил 32,6; 37,8 и 40,6 % в РФ, СФО и Томской области соответственно [5].

Проводимое исследование бремени ЗНО женских половых органов в СФО и на его административных территориях позволит оценить эпидемиологическую ситуацию, эффективность проводимой противоопухолевой помощи с определением проблемных сторон борьбы с гинекологическим раком, что особенно актуально в контексте современного демографического кризиса на фоне снижения рождаемости в стране [6].

Цель исследования – анализ эпидемиологических показателей гинекологического рака в СФО за 2013–2023 гг.

Материалы и методы

Проведен анализ сведений по 10 субъектам СФО за 2013–2023 гг.: форм федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях», данных Росстата РФ о половозрастном составе и численности населения этих территорий, смертности больных от гинекологического рака [4]. Рассчитывались и анализировались следующие показатели:

СП заболеваемости и смертности, повозрастные показатели заболеваемости, средний возраст заболевших, индекс достоверности учета (соотношение умерших и заболевших), кумулятивный риск развития рака [7]. Сравнение показателей осуществлялось с помощью Z-критерия.

Результаты

Заболеваемость РТМ на территории СФО за 2013–2023 гг. увеличилась с $16,0 \pm 0,3$ до $20,8 \pm 0,4^{0/0000}$ (на 30,0 %), превысив среднероссийское значение ($19,6 \pm 0,1^{0/0000}$) ($p < 0,05$). Кумулятивный риск развития заболевания в округе в 2023 г. составил 2,5 % (в 2013 г. – 1,9 %).

Повышение повозрастных интенсивных показателей (ИП) заболеваемости РТМ в 2023 г. начиналось от 35–39 лет (в 2013 г. – от 40–44 лет) с пиком величин в возрасте 70–74 лет ($108,2^{0/0000}$). В динамике в 2023 г. по сравнению с 2013 г. темп прироста ИП РТМ в репродуктивном возрасте (20–49 лет) составил 51,6 %, что выше роста заболеваемости в группе женщин 50+ лет, где темп прироста ИП составил 39,3 % (рис. 1).

Средний возраст заболевших РТМ в СФО увеличился на 3,4 % (с 61,2 до 63,3 года, $p < 0,05$). Среди субъектов значимое увеличение среднего возраста заболевших на 7,2 % отмечено в Красноярском крае – с 59,6 до 63,9 года.

Статистически значимое увеличение заболеваемости РТМ выявлено в Алтайском, Красноярском краях, Кемеровской, Новосибирской, Омской, Иркутской и Томской областях. Максимальные СП заболеваемости в 2023 г. отмечены в Новосибирской и Томской

областях, Алтайском крае, минимальные – в республиках Алтай и Тыва (табл. 1).

Смертность от РТМ за исследуемый период значительно снизилась на 12,6 % с максимальными СП в Кемеровской области и Красноярском крае, минимальными – в республиках Алтай и Тыва (см. табл. 1).

Заболеваемость РШМ за исследуемый период в СФО снизилась на 13,1 % ($p < 0,05$), превышая стабилизировавшийся уровень в РФ. Кумулятивный риск развития заболевания в 2023 г. составил 1,6 % (в 2013 г. – 1,8 %). Рост повозрастных ИП заболеваемости в 2023 г. начинался от 20–24 лет (в 2013 г. – от 15–19 лет) с наибольшим уровнем в 45–49 лет – $46,4^{0/0000}$.

В динамике за 10 лет темп прироста ИП РШМ в репродуктивном возрасте (20–49 лет) составил 0,3 %, а в группе женщин 50+ лет наблюдалось снижение заболеваемости с темпом убыли ИП 17,3 % (рис. 2).

Средний возраст заболевших РШМ значительно вырос: с 50,8 до 52,5 года, на 3,3 %. На большей части территорий округа значимых изменений заболеваемости данной патологией не выявлено. Снижение заболеваемости отмечено в Новосибирской и Иркутской областях ($p < 0,05$). Максимальные СП заболеваемости в 2023 г. выявлены в республиках Тыва и Алтай, минимальные – в Алтайском крае и Кемеровской области (табл. 2).

С 2013 по 2023 г. смертность от РШМ снизилась на 20,8 %, однако ее уровень значительно выше, чем в РФ. Максимальные СП в 2023 г. выявлены в республиках Тыва и Хакасия, минимальные – в Республике Алтай и Томской области (табл. 2).

Стандартизованные показатели заболеваемости РЯ в СФО увеличились на 11,0 % ($p < 0,05$): отмечено

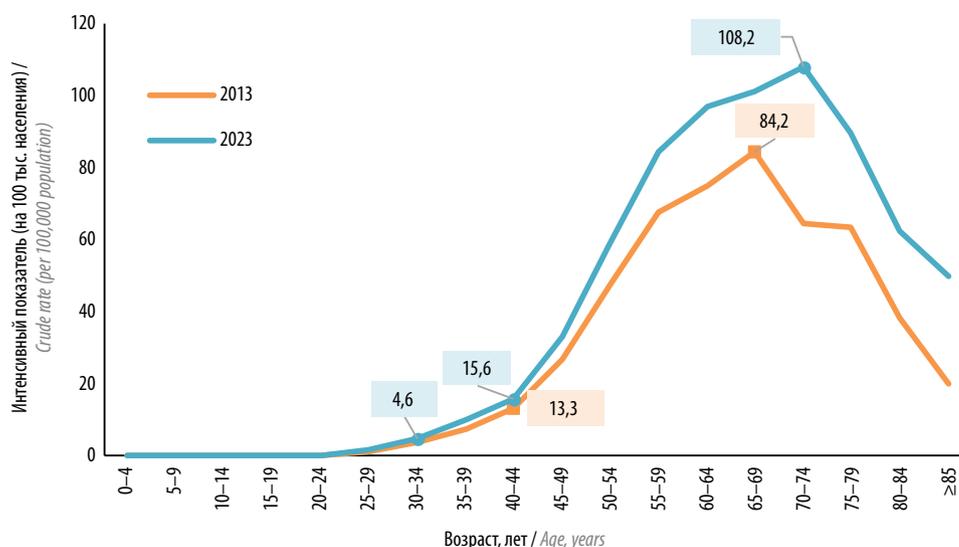


Рис. 1. Повозрастные интенсивные показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости раком тела матки в Сибирском федеральном округе в 2013 и 2023 гг.

Fig. 1. Age-specific crude rate (per 100,000 population) of uterine cancer incidence in the Siberian Federal District in 2013 and 2023

Таблица 1. Стандартизованные (мировой стандарт) показатели заболеваемости раком тела матки и смертности от него в Сибирском федеральном округе на 100 тыс. населения**Table 1.** Age-standardized (world standard) incidence and mortality rates of uterine cancer in the Siberian Federal District per 100,000 population

Субъект Subject	Стандартизованный показатель заболеваемости, °/0000 Age-standardized incidence rate, °/0000			Стандартизованный показатель смертности, °/0000 Age-standardized mortality rate, °/0000		
	2013	2023	Темп прироста/убыли стандартизованного показателя в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease of age-standardized rate in 2013 and 2023, %	2013	2023	Темп прироста/убыли стандартизованного показателя в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease of age-standardized rate in 2013 and 2023, %
Алтайский край Altai Region	7,8 ± 0,9	1,7 ± 1,1	22,3*	4,6 ± 0,5	3,6 ± 0,4	-21,5
Республика Алтай Altai Republic	3,9 ± 3,3	7,2 ± 2,1	-48,0	2,4 ± 1,4	1,1 ± 0,8	-52,1
Кемеровская область Kemerovo Region	6,3 ± 0,9	1,1 ± 1,0	29,6*	5,9 ± 0,5	4,7 ± 0,4	-20,6
Новосибирская область Novosibirsk Region	6,9 ± 0,9	22,8 ± 1,0	35,1*	4,6 ± 0,5	4,1 ± 0,4	-11,5
Омская область Omsk Region	6,3 ± 1,0	0,2 ± 1,1	24,0*	4,0 ± 0,5	3,6 ± 0,4	-10,3
Томская область Tomsk Region	4,2 ± 1,3	1,6 ± 1,5	52,2*	4,7 ± 0,8	3,8 ± 0,7	-19,5
Республика Тыва Tyva Republic	6,6 ± 2,0	6,6 ± 1,8	-1,0	8,5 ± 2,4	3,0 ± 1,3	-64,3*
Республика Хакасия Republic of Khakassia	6,5 ± 2,0	9,6 ± 2,1	18,8	6,0 ± 1,2	4,3 ± 0,9	-28,3
Красноярский край Krasnoyarsk Region	6,2 ± 0,9	20,7 ± 0,9	27,3*	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,4	-2,8
Иркутская область Irkutsk region	7,4 ± 1,0	20,4 ± 1,0	17,5*	3,4 ± 0,4	3,6 ± 0,4	3,8
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	6,0 ± 0,3	20,8 ± 0,4	30,0*	4,6 ± 0,2	4,0 ± 0,2	-12,6*
Россия Russia	6,8 ± 0,1	9,6 ± 0,1	16,7*	4,3 ± 0,1	3,7 ± 0,1	-14,0*

*Здесь и далее в таблицах: статистически значимое изменение при сравнении показателей 2013 и 2023 гг. с применением Z-критерия ($p < 0,05$).

*Here and further in the tables: statistically significant change when comparing the 2013 and 2023 indicators using the Z-criterion ($p < 0.05$).

различие ситуации с РФ, где заболеваемость РЯ ниже ($10,8 \pm 0,1^{0/0000}$) и значимых изменений во времени не претерпела. Кумулятивный риск заболевания РЯ в 2023 г. составил 1,4 % (в 2013 г. – 1,3 %).

Повозрастные ИП заболеваемости РЯ в рамках всего исследуемого периода начинают быстрый и волнообразный рост от 30–34 лет, с достижением максимальных величин в 2013 г. в возрастной группе 70–75 лет ($41,5^{0/0000}$), в 2023 г. – в 75–79 лет

($46,6^{0/0000}$). За 10-летний период темп прироста ИП РЯ в репродуктивном возрасте (20–49 лет) составляет 35,5 % и опережает рост заболеваемости в группе женщин 50+ лет, где темп прироста ИП составил 5,5 % (рис. 3). Средний возраст возникновения РЯ у женщин СФО в 2023 г. – 58,1 года (в 2013 г. – 57,3 года) ($p > 0,05$). Значимых изменений среднего возраста в динамике не выявлено ни в одном из субъектов округа.

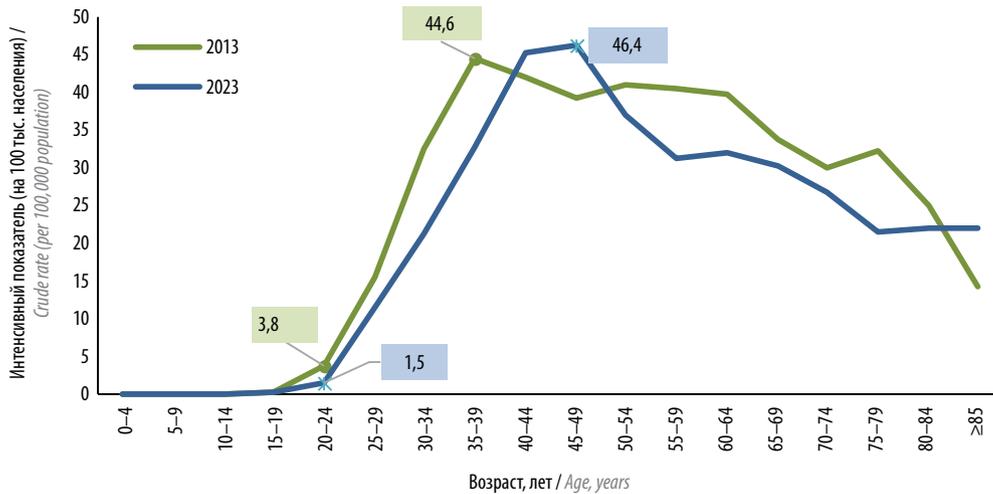


Рис. 2. Повозрастные интенсивные показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости раком шейки матки в Сибирском федеральном округе в 2013 и 2023 гг.

Fig. 2. Age-specific crude rate (per 100,000 population) of cervical cancer incidence in the Siberian Federal District in 2013 and 2023

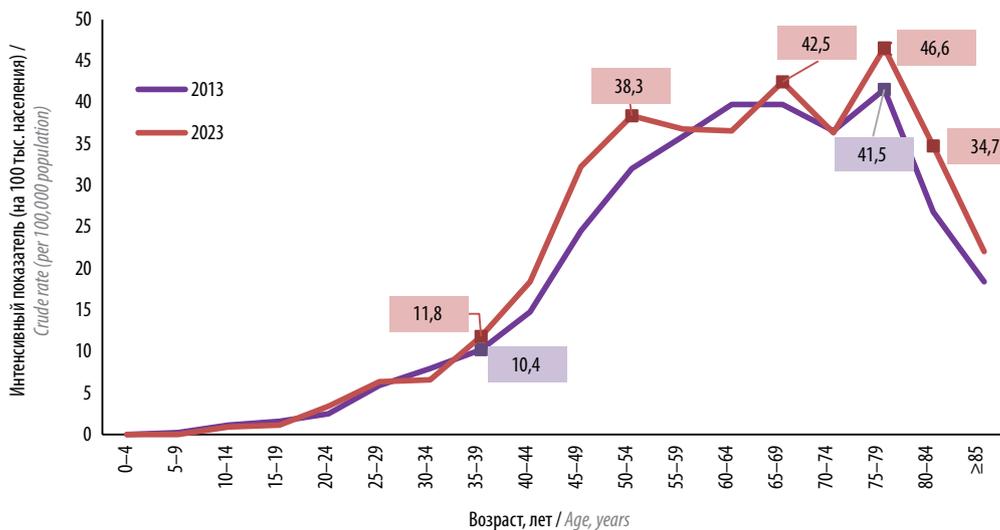


Рис. 3. Повозрастные интенсивные показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости раком яичников в Сибирском федеральном округе в 2013 и 2023 гг.

Fig. 3. Age-specific crude rate (per 100,000 population) of ovarian cancer incidence in the Siberian Federal District in 2013 and 2023

Рост заболеваемости РЯ отмечен в Алтайском крае. Максимальные СП заболеваемости в 2023 г. наблюдались в Красноярском крае и Иркутской области, минимальные – в Республике Алтай и Томской области. Смертность от РЯ снизилась на 14,1 %, оставаясь выше общероссийского значения. Наиболее высокие показатели смертности в 2023 г. выявлены в Республике Алтай и Иркутской области, наименьшие – в Томской области и Красноярском крае (табл. 3).

Одним из важных показателей, позволяющих интегрально оценить эффективность противораковой борьбы, является индекс достоверности учета – соотношение числа умерших от ЗНО и заболевших ЗНО. Индекс достоверности учета для РТМ в СФО составил

0,23: максимальный – в Республике Тыва (0,46), минимальный – в Республике Алтай (0,17); для РШМ – 0,38: максимальный – в Республике Хакасия (0,48), минимальный – в Республике Алтай (0,23); для РЯ – 0,46: максимальный – в Республике Алтай (1,38), минимальный – в Республике Тыва (0,35). Статистически значимых изменений индекса достоверности учета в динамике не наблюдалось при злокачественных опухолях всех локализаций (табл. 4).

Обсуждение

За исследуемый период (2013–2023 гг.) на территории СФО отмечены повышение заболеваемости и кумулятивного риска заболеть для РТМ и РЯ и сни-

Таблица 2. Стандартизованные (мировой стандарт) показатели заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в Сибирском федеральном округе на 100 тыс. населения**Table 2.** Age-standardized (world standard) incidence and mortality rates of cervical cancer in the Siberian Federal District per 100,000 population

Субъект Subject	Стандартизованный показатель заболеваемости, $^0/_{0000}$ Age-standardized incidence rate, $^0/_{0000}$			Стандартизованный показатель смертности, $^0/_{0000}$ Age-standardized mortality rate, $^0/_{0000}$		
	2013	2023	Темп прироста/убыли стандартизованного показателя в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease of age-standardized rate in 2013 and 2023, %	2013	2023	Темп прироста/убыли стандартизованного показателя в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease of age-standardized rate in 2013 and 2023, %
Алтайский край Altai Region	17,2 ± 1,0	14,7 ± 1,0	-14,5	5,9 ± 0,6	4,6 ± 0,5	-23,0
Республика Алтай Altai Republic	22,4 ± 4,2	20,4 ± 3,8	-9,2	11,2 ± 2,8	3,7 ± 1,4	-66,8*
Кемеровская область Kemerovo Region	14,3 ± 0,9	14,9 ± 0,9	4,5	7,1 ± 0,6	6,0 ± 0,5	-16,0
Новосибирская область Novosibirsk Region	15,1 ± 0,9	12,5 ± 0,8	-17,1*	5,1 ± 0,5	5,6 ± 0,5	9,5
Омская область Omsk Region	14,2 ± 1,0	15,6 ± 1,1	10,0	5,9 ± 0,6	5,3 ± 0,6	-9,6
Томская область Tomsk Region	19,6 ± 1,6	19,6 ± 1,7	0,3	7,1 ± 1,0	4,5 ± 0,8	-36,0*
Республика Тыва Tyva Republic	24,1 ± 3,7	23,0 ± 3,4	-4,4	12,0 ± 2,6	7,5 ± 2,0	-37,5
Республика Хакасия Republic of Khakassia	20,5 ± 2,4	15,9 ± 2,1	-22,7	10,6 ± 1,7	7,1 ± 1,4	-33,2
Красноярский край Krasnoyarsk Region	17,3 ± 0,9	18,4 ± 1,0	6,5	6,1 ± 0,6	5,8 ± 0,5	-5,1
Иркутская область Irkutsk Region	22,2 ± 1,2	18,2 ± 1,1	-18,2*	8,5 ± 0,7	6,4 ± 0,6	-25,3*
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	18,5 ± 0,4	16,1 ± 0,4	-13,1*	7,1 ± 0,2	5,6 ± 0,2	-20,8*
Россия Russia	14,2 ± 0,1	14,1 ± 0,1	-0,7	5,4 ± 0,1	4,5 ± 0,1	-16,7*

жение – для РШМ, рост среднего возраста заболевших – для РТМ и РШМ. Для РТМ и РЯ отмечен более высокий темп прироста заболеваемости у женщин репродуктивного возраста (51,6 и 35,5 % соответственно), чем у женщин старше 50 лет (39,3 и 5,5 %), для РШМ – небольшой прирост СП у молодой (+0,3 %) и убыль – у старшей возрастной группы (-17,3 %). СП смертности снизились для всех локализаций гинекологического рака. Однако в большинстве субъектов значимых изменений смертности не наблюдается, что свидетельствует об актуальности анализа причин стагнации ее уровня с разработкой и коррекцией про-

тивораковых мер. Раннее выявление рака и предраковых состояний женских половых органов является ключевым фактором, который существенно положительно влияет на результаты лечения (с акцентом на радикальность и органосохранность хирургических методов) и выживаемость пациенток [8].

Примером этого подхода является РШМ, заболеваемость которым убывает (темпы убыли – 13,1 %) за счет проведения в некоторых регионах программ вакцинации против вируса папилломы человека [9, 10] и повышения выявления и лечения патологии в предраковой и раковой стадии *in situ*, который не входит

Таблица 3. Стандартизованные (мировой стандарт) показатели заболеваемости раком яичников и смертности от него в Сибирском федеральном округе на 100 тыс. населения

Table 3. Age-standardized (world standard) incidence and mortality rates of ovarian cancer in the Siberian Federal District per 100,000 population

Субъект Subject	Стандартизованный показатель заболеваемости, $^0/_{0000}$ Age-standardized incidence rate, $^0/_{0000}$			Стандартизованный показатель смертности, $^0/_{0000}$ Age-standardized mortality rate, $^0/_{0000}$		
	2013	2023	Темп прироста/убыли стандартизованного показателя в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease of age-standardized rate in 2013 and 2023, %	2013	2023	Темп прироста/убыли стандартизованного показателя в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease of age-standardized rate in 2013 and 2023, %
Алтайский край Altai Region	9,9 ± 0,7	13,3 ± 0,9	34,3*	6,0 ± 0,5	4,9 ± 0,5	-17,4
Республика Алтай Altai Republic	5,3 ± 2,1	5,9 ± 2,2	11,3	5,5 ± 1,9	6,1 ± 1,9	9,8
Кемеровская область Kemerovo Region	10,1 ± 0,7	12,0 ± 0,8	18,8	5,3 ± 0,5	5,5 ± 0,5	3,8
Новосибирская область Novosibirsk Region	13,2 ± 0,8	14,5 ± 0,9	10,3	6,2 ± 0,5	5,4 ± 0,5	-14,3
Омская область Omsk Region	10,9 ± 0,9	12,0 ± 1,0	10,5	6,0 ± 0,6	5,1 ± 5,1	-15,1
Томская область Tomsk Region	11,1 ± 1,2	9,9 ± 1,1	-10,8	5,6 ± 0,8	4,1 ± 0,7	-27,3
Республика Тыва Tyva Republic	12,3 ± 2,8	13,8 ± 2,8	12,1	7,1 ± 2,1	4,7 ± 1,6	-33,8
Республика Хакасия Republic of Khakassia	15,5 ± 2,1	11,6 ± 1,7	-25,6	3,8 ± 0,9	5,7 ± 1,1	50,4
Красноярский край Krasnoyarsk region	13,0 ± 0,8	15,2 ± 0,9	16,9	5,5 ± 0,5	4,3 ± 0,4	-22,1
Иркутская область Irkutsk Region	14,7 ± 0,9	14,8 ± 0,9	0,7	7,2 ± 0,6	6,2 ± 0,6	-14,7
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	12,0 ± 0,3	13,3 ± 0,3	11,0*	6,0 ± 0,2	5,1 ± 0,2	-14,1*
Россия Russia	10,9 ± 0,1	10,8 ± 0,1	-0,9	5,5 ± 0,1	4,6 ± 0,1	-16,4*

в расчет показателя заболеваемости ЗНО шейки матки. В 2023 г. частота выявления РШМ *in situ* (на 100 случаев инвазивного) в субъектах СФО была в диапазоне 5,0–168,4 % (в 2013 г. – 3,7–86,9 %) с максимальным показателем в Томской области. Регионам с низким показателем частоты преинвазивного рака и ростом заболеваемости РШМ необходимо уделить внимание организации профосмотров, включая полноту охвата гинекологическими осмотрами, качество проведения и описания цитологических исследований, мониторинга пациенток. Актуальной является организация профилактической вакцинации против вируса папил-

ломы человека девочек препубертатного возраста с финансированием из регионального бюджета до ее включения в национальный прививочный календарь на федеральном уровне [11–14].

Рост числа новых случаев, «омоложение» возраста начала развития РТМ косвенно обусловлены распространением среди женщин репродуктивного возраста внутренних (ожирение, раннее менархе и пр.) и внешних (заместительная гормонотерапия) факторов риска заболевания [15].

Для РЯ, характеризующегося сложностью ранней диагностики и отсутствием эффективных скрининговых

Таблица 4. Индекс достоверности учета рака шейки матки, рака тела матки и рака яичников в Сибирском федеральном округе
Table 4. Recording reliability index of the cervical cancer, uterine cancer and ovarian cancer in the Siberian Federal District

Субъект Subject	Рак шейки матки Cervical cancer			Рак тела матки Uterine cancer			Рак яичников Ovarian cancer		
	2013	2023	Темп прироста/ убыли в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease in 2013 and 2023, %	2013	2023	Темп прироста/ убыли в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease in 2013 and 2023, %	2013	2023	Темп прироста/ убыли в 2013 и 2023 гг., % Growth/decrease in 2013 and 2023, %
Алтайский край Altai Region	0,37	0,34	-6,3	0,28	0,20	-30,9	0,66	0,48	-27,4
Республика Алтай Altai Republic	0,53	0,23	-56,1	0,20	0,17	-16,7	1,29	1,38	6,9
Кемеровская область Kemerovo Region	0,54	0,45	-15,9	0,40	0,28	-30,4	0,58	0,55	-5,1
Новосибирская область Novosibirsk Region	0,36	0,46	27,8	0,29	0,22	-24,3	0,53	0,46	-12,3
Омская область Omsk Region	0,47	0,39	-16,5	0,28	0,21	-24,2	0,59	0,48	-19,1
Томская область Tomsk Region	0,38	0,25	-33,9	0,33	0,18	-46,2	0,59	0,39	-33,6
Республика Тыва Tyva Republic	0,50	0,32	-36,2	1,18	0,46	-60,9	0,60	0,35	-42,3
Республика Хакасия Republic of Khakassia	0,52	0,48	-8,0	0,40	0,25	-39,1	0,30	0,57	90,4
Красноярский край Krasnoyarsk Region	0,37	0,35	-6,7	0,34	0,25	-24,7	0,51	0,36	-29,6
Иркутская область Irkutsk Region	0,39	0,39	0,5	0,22	0,20	-8,5	0,54	0,49	-9,3
Сибирский федераль- ный округ Siberian Federal District	0,41	0,38	-5,8	0,32	0,23	-28,0	0,56	0,46	-17,3
Россия Russia	0,42	0,35	-16,7	0,30	0,22	-26,7	0,58	0,50	-13,8

мероприятий, в СФО отмечен рост заболеваемости при снижении смертности [16], обусловленном успехами в лечении.

В то же время в свете отмеченных тенденций роста заболеваемости РТМ и РЯ актуально продолжение изучения специфических этиологических факторов риска и биомаркеров ранней диагностики этих нозологий для разработки программ профилактики и скрининга данных патологий [17]. Очень важно повышение внимания к первичной профилактике рака, включая проведение санитарно-просветительской работы, на-

правленной на формирование у женщин осознанного контроля своего здоровья и ведения здорового образа жизни [8, 17].

Выводы

Полученные данные об изменении динамических эпидемиологических показателей в субъектах СФО могут стать основанием для корректировки региональных программ по борьбе с онкологическими заболеваниями и организации диспансеризации, направленной на раннее выявление и профилактику гинекологического рака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Cancer Statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.
- Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А. и др. Распространенность онкологических заболеваний среди населения региона Сибири и Дальнего Востока. *Здравоохранение Российской Федерации* 2023;67(1):64–71. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71
Zhuykova L.D., Choyznzonov E.L., Ananina O.A. et al. The prevalence of oncological diseases among the population of the Siberia Region and the Far East. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii = Health Care of the Russian Federation* 2023;67(1): 64–71. (In Russ.). DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71
- Priyadarshini S., Swain P.K., Agarwal K. et al. Trends in gynecological cancer incidence, mortality, and survival among elderly women: A SEER study. *Aging Med (Milton)* 2024;7(2): 179–88. DOI: 10.1002/agm2.12297
- Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (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, 2023. (In Russ.).
- Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/>. Official website of the Federal State Statistics Service. (In Russ.).
- Берендеева А.Б., Рычихина Н.С. Степень остроты демографических вызовов в регионах центра России. Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение 2022;2(70):12–21. DOI: 10.6060/snt.20227002.0002.
Verendeeva A.B., Rychikhina N.S. Acute demographic challenges in the regions of the center of Russia. *Modern science-intensive technologies. Regionalnoe prilozhenie = Regional Application* 2022;2(70):12–21. (In Russ.). DOI: 10.6060/snt.20227002.0002.
- Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. 40 с.
Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2014. 40 p. (In Russ.).
- Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Коломиец Л.А. и др. Эпидемиология рака тела матки у женщин репродуктивного возраста на территориях Сибирского федерального округа. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2025;14(1):36–41. DOI: 10.17116/onkolog20251401136
Zhuykova L.D., Ananina O.A., Kolomiets L.A. et al. Epidemiology of corpus uteri cancer in women of reproductive age in the Siberian Federal District. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2025;14(1):36–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20251401136
- Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6
- Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- Пикалова Л.В., Жуйкова Л.Д., Коломиец Л.А. и др. Организационно-функциональная модель скрининга рака шейки матки в Томской области. Томск: Изд-во ТГУ, 2024. 144 с.
Pikalova L.V., Zhuykova L.D., Kolomiets L.A. et al. Organizational and functional model of cervical cancer screening in the Tomsk Region. Tomsk: Izd-vo TGU, 2024. 144 p. (In Russ.).
- Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Петросян В.Ю., Чернышева Е.Н. Скрининг злокачественных новообразований: состояние проблемы в России и мире. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2023;211(3):5–16. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-5-16
Livzan M.A., Lyalyukova E.A., Petrosian V.Yu., Chernysheva E.N. Screening of malignant neoplasms: the state of the problem in Russia and the world. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2023;211(3):5–16. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-5-16
- Татарина Т.А., Косаговская И.И. Состояние и тенденции диагностики рака шейки матки в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2021;29(6):1547–55. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-6-1547-1555
Tatarinova T.A., Kosagovskaya I.I. The condition and tendencies of cervical carcinoma diagnostic in the Russian Federation. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine* 2021;29(6):1547–55. (In Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-6-1547-1555
- Ананина О.А., Жуйкова Л.Д., Коломиец Л.А. и др. Оценка стоимости вакцинации девочек против вируса папилломы человека в Сибирском федеральном округе. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2024;20(3):52–60. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-3-52-60
Ananina O.A., Zhuykova L.D., Kolomiets L.A. et al. Estimation of the girls cost vaccination against human papillomavirus in the Siberian Federal District. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(3):52–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-3-52-60
- Мерабишвили В.М., Урманчиева А.Ф., Бахидзе Е.В. и др. Злокачественные новообразования тела матки (С54): заболеваемость, смертность и выживаемость больных в Северо-Западном федеральном округе России (популяционное исследование). *Вопросы онкологии* 2025;71(1):72–84. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-72-84
Merabishvili V.M., Urmancheeva A.F., Bakhidze E.V. et al. Malignant neoplasms of the uterine body (C54): incidence, mortality and survival of patients in the North-western Federal District of Russia (population study). *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2025;71(1):72–84. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-72-84
- Волчек В.С., Похожай В.В. Анализ международного опыта организации скрининговых программ для раннего выявления злокачественных новообразований. *Juvenis Scientia* 2023;9(1):5–23. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_5-23
Volchek V.S., Pochozhay V.V. Analysis of international experience in organizing screening programs for early detection of malignancies. *Juvenis Scientia* 2023;9(1):5–23. (In Russ.). DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_5-23
- Чернобровкина А.Е., Стародубов В.И., Белкина Н.Н. Информированность населения о первичной профилактике рака шейки матки. *Менеджер здравоохранения* 2023;(1):29–35. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-1-29-35
Chernobrovkina A.E., Starodubov V.I., Belkina N.N. Awareness of the population about primary prevention of cervical cancer. *Menedzher zdravookhraneniya = Healthcare Manager* 2023;(1):29–35. (In Russ.). DOI: 10.21045/1811-0185-2023-1-29-35

Вклад авторов

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

Authors' contributions

O.A. Ananina: collection and analysis of the obtained data, article writing;
L.D. Zhuykova, L.A. Kolomiets: development of research design, article writing;
G.A. Kononova, E.A. Ukraintseva: data collection, analysis of the obtained data;
Yu.D. Kondrashina, L.D. Pikalova: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Ананина / O.A. Ananina: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>
Л.Д. Жуйкова / L.D. Zhuykova: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
Г.А. Кононова / G.A. Kononova: <https://orcid.org/0000-0001-6010-6462>
Ю.Д. Кондрашина / Yu.D. Kondrashina: <https://orcid.org/0009-0000-5330-898X>
Л.В. Пикалова / L.V. Pikalova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>
Е.А. Украинцева / E.A. Ukraintseva: <https://orcid.org/0009-0007-2135-3234>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The work was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-107-111>

Факторы риска развития пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии

П.А. Кошулько, А.Н. Шульга, Д.М. Брегадзе, В.С. Аленичева, И.А. Аревджанян, Н.И. Шепталова, Д.Д. Мухаметзянова, А.С. Камалова, Э.М. Хабибуллина, А.В. Васильева, Д.А. Щетинина, М.Б. Масолиева, Г.С. Ибрагимова

Владимирский филиал ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 600000 Владимир, Октябрьский проспект, 1

Контакты: Павел Александрович Кошулько nikolconnik@gmail.com

Цель исследования – определить факторы риска развития пролапса тазовых органов (ПТО) у женщин после гистерэктомии.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 200 пациенток, обратившихся на плановый осмотр спустя 6 мес после проведения гистерэктомии. В основную группу вошло 100 пациенток с ПТО, возникшим спустя 6 мес после оперативного вмешательства, в контрольную группу – пациентки без ПТО после оперативного вмешательства. Диагноз ПТО устанавливался на основании результатов гинекологического осмотра, а оценка степени ПТО проводилась с использованием международной классификации Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q). Критерий включения в исследование: выполненная гистерэктомия 6 мес назад. Критерии исключения из исследования: наличие онкопатологии и отказ от участия в исследовании (отказ подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании).

Результаты. Согласно классификации POP-Q, ПТО I степени выявлен у 47 % женщин, II степени – у 34 %, III степени – у 19 %. У пациенток с ПТО статистически значимо чаще отмечались возраст от 54 лет и старше (55 % против 11 %, $p < 0,05$), акушерская травма в анамнезе (47 % против 12 %, $p < 0,05$) и регулярный подъем тяжестей (35 % против 9 %, $p < 0,05$). Антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела) и наличие соматической патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, дисплазия соединительной ткани, хронические запоры) не имели статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Выводы. Ключевыми предикторами ПТО после гистерэктомии являются возраст старше 54 лет, акушерская травма и образ жизни, связанный с регулярным поднятием тяжестей. Эти факторы оказывают кумулятивное воздействие на мышечно-связочный аппарат таза, способствуя его функциональной недостаточности и пролапсу органов. Выявление данных факторов риска на этапе предоперационного обследования позволяет формировать группы пациенток повышенного риска, разрабатывать персонализированные профилактические мероприятия и корректировать тактику хирургического лечения для снижения вероятности рецидива.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, гистерэктомия, фактор риска

Для цитирования: Кошулько П.А., Шульга А.Н., Брегадзе Д.М. и др. Факторы риска развития пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):107–11.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-107-111>

Risk factors for pelvic organ prolapse in women after hysterectomy

P.A. Koshulko, A.N. Shulga, D.M. Bregadze, V.S. Alenicheva, I.A. Arevdzhanyan, N.I. Sheptalova, D.D. Mukhametzyanova, A.S. Kamalova, E.M. Khabibullina, A.V. Vasileva, D.A. Shhetinina, M.B. Masolieva, G.S. Ibragimova

Vladimir branch of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Oktyabrsky Prospekt, Vladimir 600000, Russia

Contacts: Pavel Aleksandrovich Koshulko nikolconnik@gmail.com

Aim. To identify risk factors for the development of pelvic organ prolapse (POP) in women after hysterectomy.

Materials and methods. The study included 200 patients who presented for a scheduled follow-up examination 6 months after hysterectomy. The main group consisted of 100 patients who developed POP within 6 months after surgery, while the control group included patients without POP following the procedure. The diagnosis of POP was established based

on gynecological examination, and its severity was assessed using the international Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system. Inclusion criterion: hysterectomy performed six months prior to the study. Exclusion criteria: presence of oncopathology and refusal to participate (refusal to sign informed consent to participate in the study).

Results. According to POP-Q system, stage I POP was detected in 47 % of women, stage II in 34 %, and stage III in 19 %. Patients with POP were significantly more likely to be aged ≥ 54 years (55 % vs. 11 %, $p < 0.05$), have a history of obstetric trauma (47 % vs. 12 %, $p < 0.05$), and report regular heavy lifting (35 % vs. 9 %, $p < 0.05$). Anthropometric parameters (height, weight, body mass index) and the prevalence of somatic pathology (diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, connective tissue dysplasia, chronic constipation) did not significantly differ between groups ($p > 0.05$).

Conclusion. Age over 54 years, obstetric trauma, and a lifestyle associated with regular heavy lifting are key predictors of POP after hysterectomy. These factors exert a cumulative negative effect on the pelvic support structures, predisposing to functional insufficiency and organ descent. Identification of these risk factors during the preoperative evaluation enables the formation of high-risk groups, development of individualized preventive strategies, and optimization of surgical approaches to reduce the likelihood of recurrence.

Keywords: pelvic organ prolapse, hysterectomy, risk factor

For citation: Koshulko P.A., Shulga A.N., Bregadze D.M. et al. Risk factors for pelvic organ prolapse in women after hysterectomy. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):107–11. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-107-111>

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) является одной из наиболее распространенных форм дисфункции тазового дна у женщин и существенно снижает качество жизни, приводя к урологическим, проктологическим и сексуальным нарушениям. По данным литературы, частота ПТО у женщин, перенесших гистерэктомию, достигает 30–40 %, что делает данную патологию значимой медицинской и социально-экономической проблемой [1, 2].

Гистерэктомия рассматривается как один из факторов риска развития ПТО, поскольку удаление матки может изменять анатомию и функциональное состояние связочного аппарата малого таза, ослаблять поддерживающие структуры и способствовать смещению соседних органов. Дополнительное значение имеют такие факторы, как возраст пациентки, индекс массы тела, количество родов, способ родоразрешения, сопутствующие заболевания соединительной ткани, а также характер хирургического вмешательства (абдоминальный, вагинальный или лапароскопический доступ) [3, 4].

Изучение факторов риска развития ПТО после гистерэктомии имеет важное клиническое значение, так как позволяет выявлять пациенток группы высокого риска, разрабатывать индивидуальные стратегии профилактики и выбирать оптимальные методы хирургической коррекции с целью снижения частоты рецидивов и улучшения качества жизни женщин [5, 6].

Цель исследования — определить факторы риска развития ПТО у женщин после гистерэктомии.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 200 пациенток, обратившихся на плановый осмотр спустя 6 мес после

проведения гистерэктомии. В основную группу вошло 100 пациенток с ПТО, возникшим спустя 6 мес после оперативного вмешательства, в контрольную группу — пациентки без ПТО после оперативного вмешательства.

Диагноз ПТО устанавливался на основании гинекологического осмотра, а оценка степени ПТО проводилась с использованием международной классификации Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q).

Критерии включения в исследование: выполненная гистерэктомия 6 мес назад. Критерии исключения из исследования: наличие онкопатологии и отказ от участия в исследовании (отказ подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании).

Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом Владимирского филиала Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России.

Обследование пациенток проводилось на базе Городской клинической больницы скорой медицинской помощи, дальнейший анализ полученных результатов — на базе кафедры хирургических болезней с курсом акушерства и гинекологии Владимирского филиала Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica 14. Статистическую значимость показателей в группах оценивали по критерию Стьюдента. Соответствие опытных данных нормальному распределению проверяли по критерию Колмогорова—Смирнова. Полученные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое группы значений,

σ – среднее квадратичное отклонение выборки. Сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе степени генитального пролапса на основании классификации POP-Q ПТО I степени был выявлен у 47 % исследуемых пациенток, II степени – у 34 %, III степени – у 19 %.

Изучение антропометрических и социальных показателей выявило статистически значимые различия по среднему возрасту ($56,1 \pm 7,21$ года в основной

группе против $47,3 \pm 7,08$ года в контрольной) и частоте поднятия тяжестей (35 % в основной группе против 9 % контрольной) между исследуемыми группами, $p < 0,05$. Пороговое же значение возраста в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 54,000 года (табл. 1).

Данные акушерско-гинекологического анамнеза выявили статистически значимые различия по показателю акушерской травмы между исследуемыми группами (47 % в основной группе против 12 % в контрольной), $p < 0,05$ (табл. 2).

По соматической патологии между исследуемыми группами статистически значимых различий нет, $p > 0,05$ (табл. 3).

Таблица 1. Антропометрические и социальные показатели
Table 1. Anthropometric and social indicators

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Средний возраст, $M \pm \sigma$, лет Average age, $M \pm \sigma$, years	$56,1 \pm 7,21$	$47,3 \pm 7,08$	$<0,05$
Средний рост, $M \pm \sigma$, см Average height, $M \pm \sigma$, cm	$170,6 \pm 2,87$	$168,7 \pm 3,65$	$>0,05$
Средняя масса тела, $M \pm \sigma$, кг Average body weight, $M \pm \sigma$, kg	$80,71 \pm 6,54$	$78,94 \pm 6,71$	$>0,05$
Средний индекс массы тела, $M \pm \sigma$, кг/м ² Average body mass index, $M \pm \sigma$, kg/m ²	$29,4 \pm 5,1$	$28,3 \pm 5,4$	$>0,05$
Поднятие тяжестей, <i>n</i> (%) Weight lifting, <i>n</i> (%)	35 (35)	9 (9)	$<0,05$

Таблица 2. Акушерско-гинекологический анамнез, *n* (%)
Table 2. Obstetric and gynecological history, *n* (%)

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Нормальные роды Normal childbirth	93 (93)	95 (95)	$>0,05$
Кесарево сечение Cesarean section	7 (7)	5 (5)	$>0,05$
Аборты Abortions	21 (21)	24 (24)	$>0,05$
Акушерская травма Obstetric trauma	47 (47)	12 (12)	$<0,05$
Гистерэктомия <5 лет назад Hysterectomy less than 5 years ago	19 (19)	15 (15)	$>0,05$
Гистерэктомия >5 лет назад Hysterectomy more than 5 years ago	81 (81)	85 (85)	$>0,05$

Таблица 3. Соматические заболевания, n (%)

Table 3. Somatic diseases, n (%)

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	p
Сахарный диабет Diabetes mellitus	16 (16)	11 (11)	>0,05
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	33 (33)	28 (28)	>0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	8 (8)	4 (4)	>0,05
Дисплазия соединительной ткани Connective tissue dysplasia	13 (13)	10 (10)	>0,05
Хронические запоры Chronic constipation	22 (22)	17 (17)	>0,05

Таблица 4. Факторы риска развития пролапса тазовых органов после гистерэктомии, n (%)

Table 4. Risk factors for the development of pelvic organ prolapse after hysterectomy, n (%)

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	χ^2 ; p
Поднятие тяжестей Weight lifting	35 (35)	9 (9)	9,610; <0,05
Акушерская травма Obstetric trauma	47 (47)	12 (12)	13,203; <0,05
Возраст 54 года и старше Age 54 years and older	55 (55)	11 (11)	19,354; <0,05

В дальнейшем был проведен анализ Пирсона факторов риска развития пролапса ПТО у пациенток исследуемых групп, который также доказал значимость возраста 54 лет и старше для развития пролапса (табл. 4).

Фактор возраста признан одним из ключевых детерминантов риска развития ПТО, что объясняется инволютивными изменениями связочного аппарата и мышц тазового дна, возникающими на фоне снижения уровня эстрогенов. В нашем исследовании подтверждено, что женщины с пролапсом имели более высокий средний возраст (58,2 года), чем участницы без признаков пролапса (52,4 года).

Среди этиологических факторов особое значение имеет акушерская травма, которая при гинекологическом осмотре выявляется у 40–60 % рожавших женщин. По данным литературы, до 30 % спонтанных родов сопровождаются повреждением *m. levator ani*. Длительный II период родов приводит к повреждению мышечных и соединительнотканых структур тазового дна, а также нарушению их иннервации. Однако ведущим звеном патогенеза ПТО после гистерэктомии

считается разъединение крестцово-маточных и кардинальных связок от парацервикального фиброзного кольца и влагалищных сводов. Наши результаты показали, что акушерская травма существенно увеличивает вероятность формирования пролапса гениталий и может рассматриваться как независимый фактор риска.

Отдельного внимания заслуживает фактор хронического повышения внутрибрюшного давления, связанный с тяжелой физической нагрузкой. Регулярный подъем предметов массой >10 кг, профессиональные нагрузки и уход за маломобильными родственниками приводят к значительной перегрузке мышечно-связочного аппарата таза. В нашем исследовании 39,5 % женщин сообщали о подобной нагрузке, и у 86,1 % из них диагностирован ПТО, что подтверждает клиническую значимость данного фактора.

В то же время анализ сопутствующей патологии (дисплазия соединительной ткани, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические запоры, хроническая обструктивная болезнь легких) не выявил статистически значимой связи с развитием пролапса.

Выводы

Полученные результаты позволяют утверждать, что ключевыми предикторами ПТО после гистерэктомии являются возраст старше 54 лет, акушерская травма и образ жизни, связанный с регулярным поднятием тяжестей. Эти факторы оказывают кумулятивное воздействие на мышечно-связочный аппарат таза, при-

водя к его функциональной недостаточности и пролапсу органов. Выявление данных факторов риска на этапе предоперационного обследования позволяет формировать группы пациенток повышенного риска, разрабатывать персонализированные профилактические мероприятия и корректировать тактику хирургического лечения для снижения вероятности рецидива.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Соловьева Е.А., Иванов М.П., Петрова С.И. Факторы риска пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии: поперекрестное исследование. Гинекология 2022;24(4):302–5. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201722
Solovyeva E.A., Ivanov M.P., Petrova S.I. Risk factors for pelvic organ prolapse in women after hysterectomy: a cross-sectional study. Gynecology 2022;24(4):302–5. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201722
2. Dällenbach P., Kaelin-Gambirasio I., Dubuisson J.-B., Boulvain M. Risk factors for pelvic organ prolapse repair after hysterectomy: case-control study. Am J Obstet Gynecol 2007;197(6):629.e1–9. DOI: 10.1097/01.AOG.0000278567.37925.4e
3. Husby K., Gradel K., Klarskov N. Pelvic organ prolapse following hysterectomy on benign indication: a nationwide, nulliparous cohort study. Am J Obstet Gynecol 2022;226(3):386.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.021
4. Höier Aagesen A., Klarskov N., Oren Gradel K., Ruben Husby K. Hysterectomy on benign indication and risk of pelvic organ prolapse surgery: a national matched cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2023;102(6):774–81. DOI: 10.1111/aogs.14561
5. Yuk J.-S. Risk of pelvic organ prolapse after hysterectomy for benign conditions: a nationwide cohort study. Maturitas 2024;189:108090. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108090
6. Forsgren C., Lundholm C., Johansson A. et al. Vaginal hysterectomy and risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence surgery. Int Urogynecol J 2012;23(1):43–8. DOI: 10.1007/s00192-011-1523-z

Вклад авторов

П.А. Кошулько: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;
А.Н. Шульга, Д.М. Брегадзе, В.С. Аленичева, И.А. Аревджанян, Н.И. Шепталова: сбор и обработка материала;
Д.Д. Мухаметзянова, А.С. Камалова, Э.М. Хабибуллина, А.В. Васильева, Д.А. Щетинина: статистическая обработка данных;
М.Б. Масолиева, Г.С. Ибрагимова: написание статьи.

Authors' contributions

P.A. Koshulko: concept and design of the study, editing the article;
A.N. Shulga, D.M. Bregadze, V.S. Alenicheva, I.A. Arevdzhanyan, N.I. Sheptalova: collection and processing of material;
D.D. Mukhametzyanova, A.S. Kamalova, E.M. Khabibullina, A.V. Vasilyeva, D.A. Shchetinina: statistical data processing;
M.B. Masolieva, G.S. Ibragimova: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Кошулько / P.A. Koshulko: <https://orcid.org/0000-0003-2806-4017>
А.Н. Шульга / A.N. Shulga: <https://orcid.org/0009-0009-8351-0172>
Д.М. Брегадзе / D.M. Bregadze: <https://orcid.org/0009-0007-2367-9430>
В.С. Аленичева / V.S. Alenicheva: <https://orcid.org/0009-0008-8740-2083>
И.А. Аревджанян / I.A. Arevdzhanyan: <https://orcid.org/0009-0006-6230-0799>
Н.И. Шепталова / N.I. Sheptalova: <https://orcid.org/0009-0005-7352-5232>
Д.Д. Мухаметзянова / D.D. Mukhametzyanova: <https://orcid.org/0009-0003-8915-2704>
А.С. Камалова / A.S. Kamalova: <https://orcid.org/0009-0009-4597-4144>
Э.М. Хабибуллина / E.M. Khabibullina: <https://orcid.org/0000-0002-5856-5333>
А.В. Васильева / A.V. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0003-2468-0135>
Д.А. Щетинина / D.A. Shchetinina: <https://orcid.org/0009-0004-4467-9200>
М.Б. Масолиева / M.B. Masolieva: <https://orcid.org/0009-0007-6556-3620>
Г.С. Ибрагимова / G.S. Ibragimova: <https://orcid.org/0009-0002-7013-4277>

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 Владимирского филиала ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Vladimir branch of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 18.09.2025. **Принята к публикации:** 13.10.2025. **Опубликована онлайн:** 15.11.2025.

Article submitted: 18.09.2025. **Accepted for publication:** 13.10.2025. **Published online:** 15.11.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-112-120>

Отдаленные результаты иммунотаргетной терапии в лечении рецидивирующего рака эндометрия

Л.А. Коломиец^{1,2}, М.Н. Стахеева^{1,2}, А.А. Мальцева¹, Н.А. Ермак¹, Л.А. Таширева¹, М.О. Очиров¹,
О.Н. Чуруксаева¹, А.Б. Виллерт¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Лариса Александровна Коломиец kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Введение. Рак эндометрия (РЭ) является одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. В течение длительного времени результаты лечения рецидивирующего РЭ оставались неудовлетворительными: при стандартной комбинированной химиотерапии на основе платины 5-летняя выживаемость этих больных не превышает 18 %. В настоящее время происходит значительная трансформация лечения РЭ, и прежде всего это связано с появлением молекулярной классификации. Исследования в области иммунотерапии позволили разработать высокоэффективную терапевтическую опцию (пембролизумаб с ленаватинибом) при прогрессирующем микросателлитно-стабильном/ММР-профицитном (MMS/pMMR) РЭ, что обуславливает необходимость оценки отдаленных результатов ее применения и параметров, влияющих на ее эффективность.

Цель исследования – оценить отдаленные результаты иммунотаргетной терапии (ИТТ) при прогрессирующем MMS/pMMR-РЭ с определением клинико-морфологических параметров, влияющих на ее эффективность.

Материалы и методы. В исследовании анализировались данные 60 пациенток с прогрессирующим MMS/pMMR-РЭ, получивших ИТТ в онкологических диспансерах на территории Сибири и Дальнего Востока России. Анализ показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился с применением метода Каплана–Мейера; при этом под ВБП понималось время от начала ИТТ до прогрессирования или летального исхода на фоне ее проведения. Влияние изучаемых клинико-морфологических параметров на ВБП оценивали с использованием *log-rank*-критерия. Оценку различий в подгруппах больных, которые были разделены с учетом медианы ВБП, проводили с использованием критерия Манна–Уитни для независимых выборок (количественные показатели) и Фишера (качественные показатели). Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости ($p < 0,05$).

Результаты. Показано, что медиана ВБП у больных прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ, составляет 12,6 мес, нижний квартиль – 5 мес, верхний квартиль – 28,1 мес. В группе пациенток, у которых прогрессирование заболевания наступило ранее 12,6 мес, у 25 % данное событие наступило в течение 2,57 мес, а у 75 % – в течение 6 мес, медиана времени до прогрессирования составила 4,05 мес. В группе пациенток, переживших 12,6 мес без прогрессирования заболевания, выявлен лишь 75 % квартиль, который равнялся 16 мес. Медиана ВБП не была достигнута. Были выявлены клинико-морфологические параметры, влияющие на эффективность ИТТ.

Выводы. ИТТ в настоящее время является перспективной опцией, позволяющей осуществлять долговременный контроль над прогрессирующим РЭ после платиносодержащей химиотерапии.

Ключевые слова: прогрессирующий MMS/pMMR-рак эндометрия, иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, ленаватиниб, отдаленный результат, предиктор эффективности

Для цитирования: Коломиец Л.А., Стахеева М.Н., Мальцева А.А. и др. Отдаленные результаты иммунотаргетной терапии в лечении рецидивирующего рака эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):112–20. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-112-120>

Long-term outcomes of immunotargeted therapy in the treatment of advanced endometrial cancer

L.A. Kolomiets^{1,2}, M.N. Stakheeva^{1,2}, A.A. Maltseva¹, N.A. Ermak¹, L.A. Tashireva¹, M.O. Ochirov¹,
O.N. Churuksaeva¹, A.B. Villert¹

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

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

Contacts: Larisa Aleksandrovna Kolomiets kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Background. Endometrial cancer (EC) is a significant global health problem. Treatment outcomes for recurrent EC have long been unsatisfactory: with standard platinum-based combination chemotherapy, the 5-year survival rate for these patients does not exceed 18 %. EC treatment is currently undergoing significant transformation, primarily due to the advent of molecular classification. Immunotherapy research has led to the development of a highly effective therapeutic option (pembrolizumab with lenvatinib) for advanced microsatellite-stable/MMR-proficient (MMS/pMMR) EC, necessitating the evaluation of long-term outcomes and parameters affecting its efficacy.

Aim. To evaluate the long-term outcomes of immunotargeted therapy (ITT) for advanced MMS/pMMR EC and to identify clinical and morphological parameters affecting its efficacy.

Materials and methods. The study analyzed data from 60 patients with advanced MMS/pMMR EC received ITT in oncological dispensaries in Siberia and the Russian Far East. Progression-free survival (PFS) was analyzed using the Kaplan–Meier method, with PFS defined as the time from the ITT initiation until disease progression or death against the background of treatment. The influence of the selected clinical and morphological parameters on PFS was assessed using the *log-rank* test. Differences in patient subgroups divided by median PFS were assessed using the Mann–Whitney test for independent samples (quantitative variables) and Fisher’s exact test (qualitative variables). Differences were considered statistically significant when the significance level was reached ($p < 0.05$)

Results. The median PFS in patients with advanced EC who received ITT was 12.6 months, with the lower quartile was 5 months and the upper quartile was 28.1 months. Among patients who had disease progression before 12.6 months, 25 % had progression within 2.57 months, and 75 % had progression within 6 months. The median time to progression was 4.05 months. Among patients who survived 12.6 months without disease progression, only the 75 % quartile, which was 16 months, was identified. The median PFS was not reached. Clinical and morphological parameters influencing the efficacy of ITT were identified.

Conclusion. ITT is currently a promising option for long-term control of advanced EC after platinum-based chemotherapy.

Keywords: advanced MMS/pMMR endometrial cancer, immunotargeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, long-term outcome, efficacy predictor

For citation: Kolomiets L.A., Stakheeva M.N., Maltseva A.A. et al. Long-term outcomes of immunotargeted therapy in the treatment of advanced endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):112–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-112-120>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) является одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. В мировой структуре онкологической заболеваемости женщин он занимает 6-е место с удельным весом 4,5 % [1]. В России по состоянию на 2023 г. РЭ является 3-й по частоте (8 %) локализацией рака среди женского населения [2]. Вопреки тенденции снижения летальности, наблюдаемой при большинстве солидных опухолей (соотношение летальности и заболеваемости), смертность от РЭ не снижается, что связано прежде всего с малой эффективностью существующих методов противорцидивной терапии [3, 4]. Используемая в клинической практике лекарственная терапия рецидивирующего РЭ имеет ограниченную эффективность. Гормона- и химиотерапия демонстрируют эффект только у 30 % больных, причем медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни составляют от 6 до 12 мес соответственно [5]. На основании результатов исследования GOG-0209, которые были впервые опубликованы в 2012 г., стандартом первой линии лечения при рецидивирующем РЭ стала химиотерапия на основе платины (обычно карбоплатин в сочетании с паклитакселом), поскольку из всех ранее изученных

режимов лечения, используемых в рутинной клинической практике, данная комбинация обладает наибольшей эффективностью [6, 7]. Однако результат лечения пациенток с распространенным и метастатическим РЭ остается неудовлетворительным при стандартной комбинированной химиотерапии на основе платины: их 5-летняя выживаемость не превышает 18 % [8].

В настоящее время происходит значительная трансформация лечения РЭ, что прежде всего связано с появлением молекулярной классификации The Cancer Genome Atlas [9], которая нашла отражение в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и консенсусе Европейского общества онкогинекологов, радиотерапевтов, онкологов и патологов (ESGO/ESTRO/ESP) по лечению РЭ [10, 11]. Выделены 4 подтипа РЭ: 1) опухоли с мутацией *POLE* (ДНК-полимеразы эпсилон), обладающие наилучшим прогнозом; 2) опухоли с наличием микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) или дефицитом системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair deficient, dMMR), обладающие промежуточным прогнозом; 3) опухоли с мутацией в гене белка p53, имеющие наихудший прогноз; 4) неспецифический тип

опухолей, не имеющий ни одного признака и обладающий промежуточным прогнозом [12].

Определение статуса MMR/MSI стало важным маркером не только для определения прогноза жизни пациентки, но и для выбора терапии при рецидивирующем РЭ. Было показано, что пациентки с наличием высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H), которая отмечается примерно у 25 % больных РЭ, высокочувствительны к терапии пембролизумабом [13], а также некоторыми другими антагонистами PD-L1/PD-1 [14, 15], а у пациенток с микросателлитной стабильностью (microsatellite stable, MSS), которая встречается в 65 % случаев РЭ, эффективно добавление к пембролизумабу мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора ленватиниба как противорецидивной терапевтической опции. Впервые эффективность этой комбинации была отмечена в исследовании KEYNOTE-146 (Study 111) [16] и подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы Study 309/KEYNOTE-77530 [17]: применение указанных протоколов увеличивает частоту достижения объективного ответа до 38,3 % [16, 18–22]. Учитывая опубликованные результаты исследований, в 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение комбинации пембролизумаба и ленватиниба для лечения пациенток с прогрессирующим РЭ при отсутствии MSI-H или нарушений системы репарации ДНК (dMMR) после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия [23]. Перспектива дальнейших исследований связана с оценкой длительности эффективности иммунотаргетной терапии (ИТТ) и поиском предикторов, с помощью которых с большой долей вероятности можно выделить группу больных прогрессирующим РЭ с наибольшей потенциальной пользой от данной терапии.

Цель исследования — оценка отдаленных результатов ИТТ при прогрессирующем микросателлитно-стабильном/MMR-профицитном (MMS/pMMR) РЭ с определением клинико-морфологических параметров, влияющих на ее эффективность.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациенток с прогрессирующим MSS/pMMR-РЭ, которые получали ИТТ в онкологических диспансерах на территории Сибири и Дальнего Востока России.

Все пациентки по поводу прогрессирования РЭ получали системную терапию и не были кандидатками на проведение хирургического лечения или лучевой терапии. В 68,3 % случаев пациентки получили 3 и более линии системной химиотерапии. Во всех случаях при генетическом тестировании MSI-H и/или dMMR не выявлены. Анализ основных клинических и мор-

фологических показателей проводился по специально разработанной анкете. Представленные сведения носили деперсонализированный характер. В исследование включались только пациентки, имеющие подписанное информированное добровольное согласие. Все пациентки получали ИТТ согласно зарегистрированной схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 21 день и ленватиниб 20 мг ежедневно перорально. Лечение прекращалось при выявлении прогрессирования заболевания при контрольном обследовании или при обнаружении непереносимой токсичности III–IV степени. Токсичность контролировалась и регистрировалась с использованием шкалы Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 в 1-й день каждого цикла лечения и до конца периода лечения. При необходимости проводилась редукция дозы ленватиниба согласно инструкции к препарату, включавшая пошаговое снижение дозы: 20, 14, 10, 4 мг. Ни в одном случае не было зарегистрировано отмены ленватиниба. Оценка ответа проводилась ежемесячно до прогрессирования заболевания с использованием критериев оценки иммунологически связанного ответа при солидных опухолях (iRECIST). Ответы были классифицированы как полный или частичный ответ, стабильное или прогрессирующее заболевание. Сроки наблюдения составили от 19 до 36 мес. Анализ показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился с применением метода Каплана–Мейера, при этом под ВБП понималось время от начала ИТТ до прогрессирования или летального исхода на фоне ее проведения. Влияние изучаемых клинико-морфологических параметров на ВБП оценивали с использованием *log-rank*-критерия. Затем участниц исследования разделили на 2 подгруппы в зависимости от медианы ВБП: 1-ю подгруппу составили пациентки, у которых при проведении ИТТ были отмечены признаки прогрессирования заболевания до достижения медианы ВБП, 2-ю группу — пережившие медиану ВБП без прогрессирования. С целью выявления значимых различий в подгруппах сравнения по охарактеризованным ранее выбранным параметрам использовали критерии Манна–Уитни для независимых выборок (количественные показатели) и Фишера (качественные показатели). Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Проведенное исследование позволило выполнить анализ ВБП у пациенток, получавших ИТТ, а затем на основании анализа клинико-морфологических параметров оценить взаимосвязь данных показателей с эффективностью проводимой ИТТ и представить портрет пациентки, у которой данная терапия была эффективна.

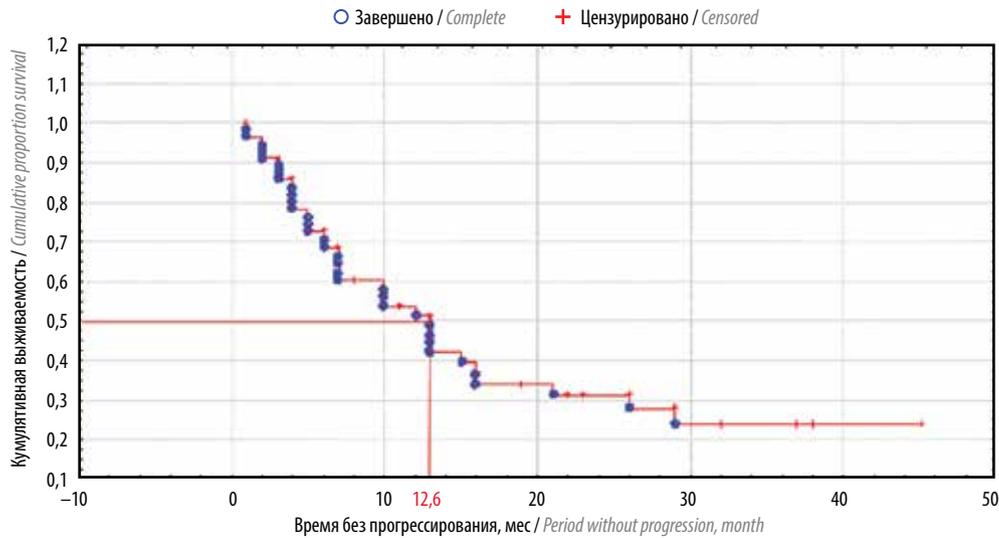


Рис. 1. График кумулятивной безрецидивной выживаемости у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия при проведении иммунотаргетной терапии

Fig. 1. Cumulative recurrence-free survival graph in patients with advanced endometrial cancer during immunotargeted therapy

По результатам анализа медиана ВБП у больных прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ, составила 12,6 мес, нижний квартиль – 5 мес, верхний – 28,1 мес (рис. 1).

Далее была проанализирована ВБП в группе пациенток, у которых прогрессирование заболевания наступило ранее 12,6 мес. У 25 % пациенток РЭ прогрессировал в течение 2,57 мес, а у 75 % – в течение 6 мес, медиана времени до прогрессирования составила 4,05 мес (рис. 2).

В группе пациенток, переживших 12,6 мес без прогрессирования заболевания, выявлен лишь 75 % квартиль, который равнялся 16 мес. Медиана ВБП не была достигнута (рис. 3).

Затем было проанализировано влияние клинкоморфологических параметров и особенностей лечения на длительность ВБП в ходе ИТТ. Статистически значимая ассоциация с длительностью ВБП отмечена для таких показателей, как степень дифференцировки опухолевых клеток (G) и локализация очагов в головном мозге ($p = 0,04$ и $0,02$ соответственно) (рис. 4, 5).

Для оценки взаимосвязи клинкоморфологических параметров с длительностью ВБП общая группа пациенток с прогрессирующим РЭ была разделена на 2 подгруппы в зависимости от длительности ответа на ИТТ: 1) пациентки, прожившие 12,6 мес или больше; 2) пациентки, не дожившие до 12,6 мес. Был проведен частотный анализ клинкоморфологических особенностей пациенток обеих подгрупп. Установлено, что пациентки, прожившие 12,6 мес без прогрессирования заболевания на фоне проводимой ИТТ, характеризуются следующими признаками: более молодой возраст, наличие частичного регресса опухоли как максимальный ответ на ИТТ, степень дифференцировки

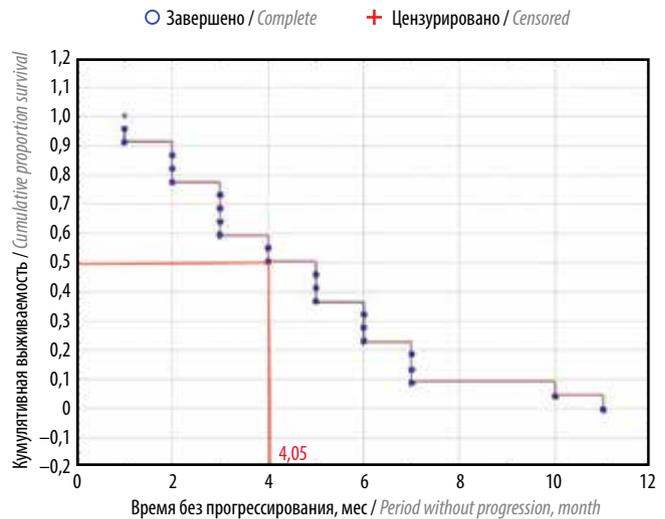


Рис. 2. График кумулятивной безрецидивной выживаемости в группе пациенток, у которых прогрессирование заболевания наступило ранее 12,6 мес

Fig. 2. Cumulative recurrence-free survival graph in patients with disease progression before 12.6 months

опухоли эндометрия G_{1-2} , наличие единичных таргетных очагов, наличие лимфоваскулярной инвазии в опухоли (табл. 1).

Таким образом, медиана ВБП у пациенток с прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ, составляет 12,6 мес. Выявлена ассоциация ряда клинкоморфологических параметров, которые можно рассматривать как предикторы назначения ИТТ при прогрессирующем РЭ.

Обсуждение

В настоящее время активно ведется поиск способов повышения эффективности ИТТ у больных прогрессирующим РЭ с MSS-статусом опухоли. Важными

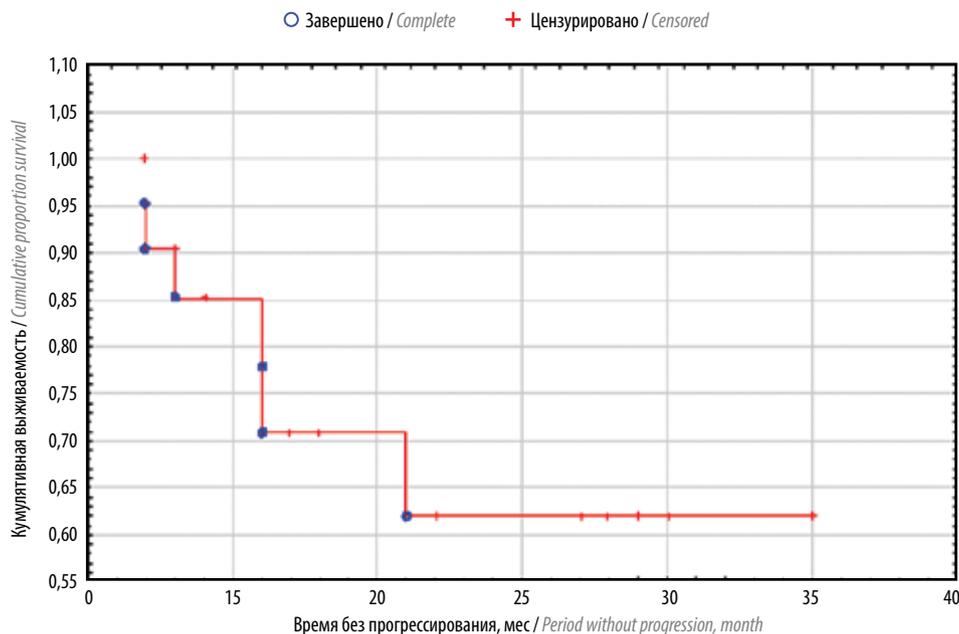


Рис. 3. График кумулятивной безрецидивной выживаемости в группе пациенток, переживших 12,6 мес от начала применения иммунотаргетной терапии без прогрессирования заболевания

Fig. 3. Cumulative recurrence-free survival graph in the group of patients who survived 12.6 months from the start of immunotargeted therapy without disease progression

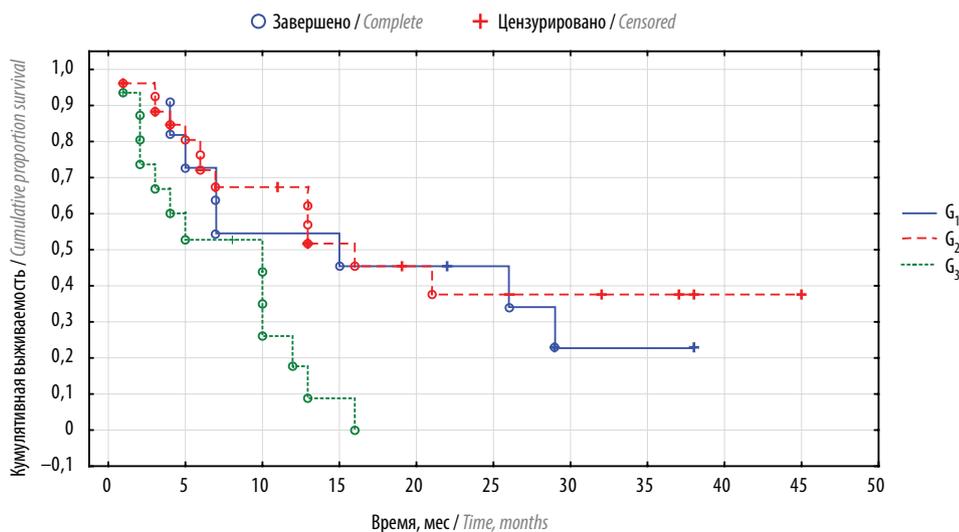


Рис. 4. График кумулятивной безрецидивной выживаемости пациенток с прогрессирующим раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток (G)

Fig. 4. Cumulative recurrence-free survival graph in patients with advanced endometrial cancer depending on the tumor grade (G)

являются изучение механизмов, лежащих в основе терапевтических эффектов ИТТ, и поиск новых критериев стратификации пациенток для осуществления эффективной ИТТ.

Внедрение ИТТ, включающей комбинацию пембролизумаба и ленватиниба, в лечение больных прогрессирующим РЭ состоялось сравнительно недавно — в 2019 г. за рубежом и в 2020 г. в России. Результаты, связанные

с эффективностью и побочными эффектами ИТТ, обновляются по мере увеличения сроков наблюдения. Так, в предыдущей работе, в которой мы оценивали результаты 18-месячного наблюдения за пациентками с прогрессирующим РЭ, приведен показатель медианы ВВП, равный 9,8 мес [24]. Увеличение срока наблюдения до 36 мес привело к увеличению данного показателя до 12,6 мес. Можно сказать, что данный показатель

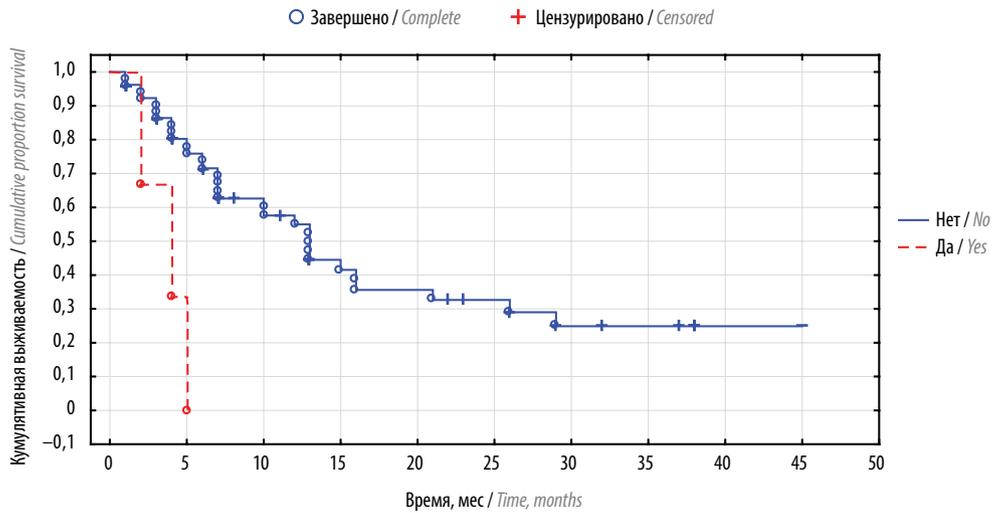


Рис. 5. График кумулятивной безрецидивной выживаемости пациенток с прогрессирующим раком эндометрия в зависимости от наличия очагов в головном мозге

Fig. 5. Cumulative recurrence-free survival graph in patients with advanced endometrial cancer depending on the presence of foci in the brain

Таблица 1. Частота встречаемости различных клинико-морфологических особенностей у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия в зависимости от длительности выживаемости без прогрессирования

Table 1. Frequency of occurrence of various clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer depending on the duration of progression-free survival

Показатель Parameter	Длительность выживаемости $\geq 12,6$ мес Survival duration ≥ 12.6 months	Длительность выживаемости $< 12,6$ мес Survival duration < 12.6 months	p
Средний возраст, лет Average age, years	60,76 \pm 1,83	64,83 \pm 1,62	0,08
Частичный регресс опухоли как максимальный ответ на имунотаргетную терапию, % Partial tumor regression as the maximum response to immunotargeted therapy, %	67	8	0,0001
Степень дифференцировки опухоли эндометрия G_{1-2} , % Endometrial tumor G_{1-2} , %	14	42	0,04
Наличие единичных таргетных очагов, % Presence of single target lesions, %	52	17	0,01
Наличие лимфоваскулярной инвазии, % Presence of lymphovascular invasion, %	76	42	0,02

достиг фазы стагнации, поскольку при 30-месячном наблюдении он составлял 12 мес (неопубликованные данные).

Полученные данные соотносятся с результатами исследования KEYNOTE 309, где при двухлетнем наблюдении была отмечена медиана ВБП, равная 7,2 мес [17], которая затем при увеличении срока наблюдения до 30 мес вышла на плато и составила чуть более 12 мес, и данный показатель остается на том же уровне даже при увеличении срока наблюдения до 42 мес [25]. Повидимому, 12 мес – максимально возможное значение

медианы ВБП для ИТТ прогрессирующего РЭ. Кроме того, при анализе ВБП в группе пациенток, у которых прогрессирование РЭ наступило ранее 12,6 мес, было выявлено, что у 25 % пациенток оно развилось в течение 2,57 мес, а у 75 % – в течение 6 мес, медиана времени до прогрессирования составила 4,05 мес. В группе пациенток, переживших 12,6 мес без прогрессирования заболевания, был выявлен только верхний квартиль, составивший 16 мес, медиана ВБП не была достигнута. Возможно, если РЭ при проводимой ИТТ не прогрессирует в срок ранее 12,6 мес, вероятность его дальнейшего

прогрессирования становится ниже. Проведенный анализ клинко-морфологических параметров позволил выделить у пациенток с прогрессирующим РЭ ряд параметров, влияющих на эффективность проводимой ИТТ. На основании полученных результатов может быть составлен клинко-морфологический портрет пациентки, у которой проведение ИТТ будет более эффективно, включающий следующие параметры: более молодой возраст, степень дифференцировки опухоли эндометрия G_{1-2} , наличие единичных опухолевых очагов при прогрессировании, наличие частичного регресса опухоли при проведении ИТТ. Отдельным параметром, ассоциированным с эффективной ИТТ и представляющим особый интерес, с нашей точки зрения, является наличие лимфоваскулярной инвазии, которое служит крайне неблагоприятным фактором прогноза опухолевого процесса и признаком диссеминации опухоли [24]. Обычно опухолевые клетки, оказываясь в лимфатических щелях, подавляют про-

тивоопухолевый иммунный ответ [26]. Возможно, полученные данные в нашем исследовании свидетельствуют о том, что у больных прогрессирующим РЭ с наличием лимфоваскулярной инвазии на фоне ИТТ иммуносупрессия менее выражена из-за лечебных эффектов данной терапии, что приводит к лучшему распознаванию опухолевых клеток иммунной системой и более эффективной элиминации опухоли.

Выводы

Иммунотаргетная терапия в настоящее время является перспективной опцией, позволяющей осуществлять долговременный контроль над прогрессирующим МMS/pMMR-РЭ после платиносодержащей химиотерапии. Возраст больных, количество таргетных очагов, степень дифференцировки опухоли эндометрия, клинический ответ на ИТТ могут быть предикторами эффективности комбинированной ИТТ комбинацией пембролизумаба и ленватиниба.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 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. 276 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
- Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
- Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841–50. DOI: 10.1200/jco.20.01076
- Базаева И.Я., Хохлова С.В., Феденко А.А. Лекарственное лечение рецидивов и диссеминированного рака тела матки. *Сибирский онкологический журнал* 2018;17(1):55–63. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63
Bazaeva I.Ya., Khokhlova S.V., Fedenko A.A. Pharmacotherapy of recurrent and disseminated uterine cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2018;17(1): 55–63. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63
- Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Эволюция лечения рака тела матки. *Злокачественные опухоли* 2016;4(специальный выпуск 1):92–8.
- Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Kuznetsov V.V. Evolution of treatment for uterine cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2016;4(special issue 1):92–8. (In Russ.).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Uterine Neoplasms. Version 1.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- Statistics Adapted from the American Cancer Society’s (ACS) Publication, Cancer Facts & Figures 2022, the ACS Website, and the International Agency for Research on Cancer Website. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/allcancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature* 2013;500(7461):242.
- Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
- Organisation Mondiale de la Santé, Centre International de Recherche sur le Cancer. *Female Genital Tumours*. 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. 639 p.
- Travaglino A., Raffone A., Mascolo M. et al. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology* 2020;76:336–68. DOI: 10.1111/his.13976
- Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair – deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1–10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
- Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer. *Future Oncol* 2021;17(29):3781–5. DOI: 10.2217/fo-2021-0598
- Antill Y., Kok P.S., Stockler M.R. et al. Updated results of activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial

- (ANZGOG1601). *Ann Oncol* 2019;30:ix192. DOI: 10.1093/annonc/mdz446.011
16. 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
17. 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
18. 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
19. Arora S., Balasubramaniam S., Zhang W. et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus lenvatinib for endometrial carcinoma, a collaborative international review under Project Orbis. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5062–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3979
20. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Опыт применения комбинации леватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике у больной с распространенным раком эндометрия. *Сибирский онкологический журнал* 2021;20(1):162–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1162-168
Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B. Real clinical experience of using lenvatinib plus pembrolizumab in a patient with advanced endometrial cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2021;20(1):162–8. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168
21. Кедрова А.Г., Бершвили А.И., Греян Т.А. Лenvатиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;(3):72–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
Kedrova A.G., Berishvili A.I., Greyan T.A. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020;(3):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
22. Румянцев А.А. Лenvатиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет* 2021;(20):124–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-124-128
Rumyantsev A.A. Lenvatinib plus pembrolizumab in treatment of metastatic endometrial cancer: Literature review and clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Advice* 2021;(20):124–8. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-124-128
23. Taylor M.H., Lee C.H., Makker V. et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1154–63. DOI: 10.1200/JCO.19.01598
24. Коломиец Л.А., Стахеева М.Н., Чуруксаева О.Н. и др. Клинико-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получивших имунотаргетную терапию. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2023;19(2):109–18. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118
Kolomiets L.A., Stakheeva M.N., Churuksaeva O.N. et al. Clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(2):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118
25. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: updated efficacy and safety from the randomized phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023;41:2904–10. DOI: 10.1200/JCO.22.02152
26. Basto P.A., Reticker-Flynn N.E. Interrogating the roles of lymph node metastasis in systemic immune surveillance. *Clin Exp Metastasis* 2024;41(4):351–9. DOI: 10.1007/s10585-023-10261-3

Вклад авторов

Л.А. Коломиец: разработка дизайна исследования, написание и редактирование статьи;
М.Н. Стахеева: статистическая обработка результатов, анализ и обработка клинического материала, редактирование статьи;
А.А. Мальцева, Н.А. Ермак: клиническая часть работы, обзор публикаций по теме статьи;
Л.А. Таширева, М.О. Очиров, О.Н. Чуруксаева, А.Б. Виллерт: предоставление и обработка клинического материала.

Authors' contributions

L.A. Kolomiets: development of study design, article writing and editing;
M.N. Stakheeva: statistical processing of results, analysis and processing of clinical data, article editing;
A.A. Maltseva, N.A. Ermak: clinical part of the study, review of publications on the topic of the paper;
L.A. Tashireva, M.O. Ochirov, O.N. Churuksaeva, A.B. Villert: providing and processing of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
М.Н. Стахеева / M.N. Stakheeva: <https://orcid.org/0000-0003-0601-2240>
А.А. Мальцева / A.A. Maltseva: <https://orcid.org/0000-0001-8212-731X>
Н.А. Ермак / N.A. Ermak: <https://orcid.org/0000-0003-1205-5976>
Л.А. Таширева / L.A. Tashireva: <https://orcid.org/0000-0003-2061-8417>
М.О. Очиров / M.O. Ochirov: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>
О.Н. Чуруксаева / O.N. Churuksaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>
А.Б. Виллерт / A.B. Villert: <https://orcid.org/0000-0002-2773-1917>

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 компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-121-130>

Молекулярная стратификация или клиническая необходимость? Роль dMMR-статуса при раке эндометрия

С.В. Вторушин, Л.А. Таширева*Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5***Контакты:** Любовь Александровна Таширева kleptsova@mail.ru

Рак эндометрия (РЭ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Традиционные клиничко-морфологические факторы не всегда позволяют адекватно оценить прогноз, что делает актуальной молекулярную стратификацию заболевания. Ключевую роль в этом процессе играет определение дефицита системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair deficiency, dMMR) и связанной с ним микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI).

Цель работы – обобщить современные данные о значении dMMR-статуса при РЭ и определить, кому и когда показано проведение тестирования.

dMMR/MSI опухоли составляют около 20–30 % случаев РЭ. Их выявление имеет несколько аспектов: во-первых, тестирование позволяет выделить молекулярный подтип опухоли с характерными биологическими свойствами и промежуточным прогнозом; во-вторых, скрининг на dMMR обеспечивает раннюю диагностику синдрома Линча, что имеет критическое значение для самой пациентки и ее родственников; в-третьих, определение dMMR необходимо для выбора терапии при рецидивирующем и метастатическом РЭ, поскольку именно эта группа опухолей высокочувствительна к лечению ингибиторами PD-1. Современные рекомендации международных сообществ сходятся в том, что тестирование на dMMR должно проводиться у каждой пациентки с впервые диагностированным РЭ, независимо от возраста, семейного анамнеза и морфологического типа опухоли. Такой подход обеспечивает выявление наследственных форм заболевания, уточняет прогноз и открывает доступ к иммунотерапии.

Ключевые слова: рак эндометрия, дефицит системы репарации неспаренных оснований, микросателлитная нестабильность, синдром Линча, молекулярная стратификация, иммунотерапия

Для цитирования: Вторушин С.В., Таширева Л.А. Молекулярная стратификация или клиническая необходимость? Роль dMMR-статуса при раке эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):121–30.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-121-130>

Molecular stratification or clinical necessity? The role of dMMR status in endometrial cancer

S.V. Vtorushin, L.A. Tashireva*Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia***Contacts:** Ljubov Aleksandrovna Tashireva kleptsova@mail.ru

Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignant tumors of the female reproductive system. Traditional clinicopathological factors do not always adequately reflect tumor biology, making molecular stratification increasingly important. A key element of this approach is the assessment of mismatch repair deficiency (dMMR) and microsatellite instability (MSI).

Aim of this work is to summarize current evidence on the clinical value of dMMR testing in EC and to define when and in whom it should be performed.

dMMR/MSI tumors account for approximately 20–30 % of EC cases. Testing provides several critical benefits: 1) identification of a distinct molecular subtype with characteristic biological behavior and intermediate prognosis; 2) early diagnosis of Lynch syndrome, enabling timely preventive strategies for patients and their relatives; 3) guidance in therapeutic decision-making, since dMMR/MSI tumors are highly sensitive to PD-1 inhibitors. Current international

guidelines recommend that all patients with newly diagnosed EC undergo dMMR testing, regardless of age, family history, or histological subtype. This universal approach improves risk stratification, allows identification of hereditary cancer syndromes, and ensures access to effective immunotherapy in recurrent or metastatic settings.

Keywords: endometrial cancer, mismatch repair deficiency, microsatellite instability, Lynch syndrome, molecular stratification, immunotherapy

For citation: Vtorushin S.V., Tashireva L.A. Molecular stratification or clinical necessity? The role of dMMR status in endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3): 121–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-121-130>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у женщин, и заболеваемость им растет, особенно в развитых странах, что связывают с распространенностью ожирения и старением населения [1]. Традиционно прогноз и тактика лечения РЭ основывались на клинико-морфологических факторах (стадия по системе Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), гистологический тип и степень дифференцировки, инвазия миометрия, наличие сосудистой инвазии и пр.) [2]. Однако эти традиционные критерии не всегда точно отражают биологическое поведение опухоли. В 2013 г. крупное исследование The Cancer Genome Atlas (TCGA) произвело революцию в понимании биологии РЭ, предложив молекулярную классификацию, которая разделила эндометриоидные карциномы на 4 субтипа, отличающиеся по геномным изменениям и прогнозу [3]. Она заложила основу персонализированного подхода к терапии и оценке прогноза РЭ [4].

В последние годы особое внимание уделяется состоянию системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) в опухолях РЭ и связанной с ним микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). Дефицит функции MMR (mismatch repair deficiency, dMMR) приводит к накоплению ошибок репликации ДНК, что проявляется MSI-фенотипом. Этот молекулярный признак получает все больше признания как важный фактор: с одной стороны, он связан с особенностями биологии и прогноза опухоли, с другой — служит маркером для выбора иммунотерапии при многих видах рака [5]. Примечательно, что РЭ является одной из злокачественных опухолей с наиболее высокой частотой dMMR/MSI среди всех солидных новообразований (20–30 % случаев) [6].

Таким образом, молекулярная стратификация РЭ по статусу MMR приобретает не только исследовательское, но и непосредственно клиническое значение, что подтверждено современными международными рекомендациями [7].

Значение dMMR и MSI в онкологии

Нарушение системы MMR впервые было описано в контексте колоректального рака, особенно при на-

следственном синдроме Линча, или наследственном неполипозном колоректальном раке, — заболевании, вызываемом герминальными мутациями генов MMR [8]. MSI, возникающая вследствие dMMR, обнаруживается примерно в 15 % sporadических колоректальных карцином, и около 3–5 % этих опухолей связаны с синдромом Линча [9, 10]. В РЭ частота MSI/dMMR еще выше — по разным данным, около 20–30 % случаев РЭ характеризуются dMMR и MSI-фенотипом [6]. Из них подавляющее большинство являются sporadическими (причиной обычно служит соматическое гиперметилование промотора гена *MLH1* в опухоли, приводящее к утрате экспрессии *MLH1*). Лишь небольшая доля (ориентировочно 3–5 % всех случаев РЭ) обусловлена герминальными мутациями генов MMR, т. е. синдромом Линча [11]. Тем не менее даже при sporadическом происхождении dMMR-статус оказывает влияние на клинику: как будет рассмотрено далее, на ранних стадиях dMMR может ассоциироваться с определенными прогностическими особенностями опухоли, а на распространенных стадиях — служит предиктором высокой чувствительности опухоли к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [12]. В связи с этим dMMR/MSI перестал быть чисто исследовательским феноменом и превратился в важный клинический биомаркер, а определение dMMR-статуса рассматривается уже как практическая необходимость при РЭ.

Современная классификация рака эндометрия

Ключевым шагом в понимании гетерогенности РЭ стало исследование The Cancer Genome Atlas Research Network (2013), в котором на основе молекулярно-генетического профилирования были выделены 4 молекулярных подтипа эндометриоидных карцином [3]. *POLE*-ультрамутированный подтип (около 5 % случаев) характеризуется мутацией в экзонуклеазном домене гена *POLE* (ДНК-полимеразы эпсилон) и чрезвычайно высокой мутационной нагрузкой [3]. Этот подтип, как оказалось, имеет наилучший прогноз. dMMR/MSI-гипермутированный подтип (около 30 %) — опухоли с dMMR, высокой MSI и повышенной мутационной нагрузкой (но ниже, чем в *POLE*-мутантах). Во многих

таких опухолях обнаруживается соматическое метилирование *MLH1* (что приводит к утрате *MLH1/PMS2*). Прогноз этих опухолей считается промежуточным. Серозоподобный подтип (около 20 %) – опухоли с множественными соматическими нарушениями числа копий генов и частой мутацией гена *TP53*. Этот подтип по молекулярному профилю аналогичен серозному РЭ и ассоциирован с наиболее неблагоприятным прогнозом. Подтип с низкой степенью нарушения числа копий (“copy-number low”; около 45 % случаев) включает опухоли, не попавшие в 3 вышеперечисленные категории. Как правило, это эндометриоидные карциномы средней степени дифференцировки без MSI и мутаций *POLE* и *TP53*. Их прогноз также промежуточный, близкий к таковому dMMR/MSI-гипермутированного подтипа.

Этим молекулярным группам свойственны четкие различия в выживаемости пациенток: например, *POLE*-мутированный подтип имеет самый благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость близка к 100 %), тогда как опухоли с мутацией *TP53* (серозоподобные) самые агрессивные. MSI/dMMR- и “copy-number low”-подтипы занимают промежуточное положение по прогнозу [13–15]. Таким образом, уже в рамках TCGA было видно, что MSI-статус (как маркер dMMR) является важным прогностическим фактором наряду с другими молекулярными изменениями.

Вслед за The Cancer Genome Atlas Research Network была разработана более прикладная молекулярная классификация ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer). Эта система позволяет отнести опухоль к одной из 4 групп TCGA с помощью доступных методов: секвенирования экзон-клязного домена *POLE*, иммуногистохимического (ИГХ) исследования 4 белков MMR (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*) и ИГХ-исследования *p53*. Алгоритм ProMisE был успешно валидирован на большом числе случаев; в частности, S. Kommoss и соавт. (2018) подтвердили, что деление эндометриоидных карцином на *POLE*-мутированный, dMMR, *p53*-аномальный и NSMP (no specific molecular profile – без особенностей) подтипы воспроизводимо и имеет прогностическую значимость [16]. Эта работа и последующие исследования проложили путь к внедрению молекулярной стратификации в клиническую практику.

В 2021 г. были обновлены международные клинические рекомендации по лечению РЭ (ESMO-ESGO-ESTRO и отдельные рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN)), которые впервые включили молекулярную классификацию в алгоритм оценки прогноза и выбора адъювантной терапии [17]. Согласно новым руководствам, при наличии возможности рекомендуется проводить молекулярное тестирование всех опухолей РЭ для отнесения их к одному из 4 подтипов (*POLE*, dMMR, *p53*-мутация, NSMP) [18]. На ос-

нове молекулярного подтипа опухоли (в сочетании с клинико-морфологическими факторами) пациентки распределяются по группам риска рецидива, что влияет на объем послеоперационного лечения. Например, опухоли с мутацией *POLE* теперь выделяются в отдельную категорию ультранизкого риска, при которых не требуется адъювантная терапия даже при, казалось бы, неблагоприятных морфологических факторах. dMMR/MSI-опухоли рассматриваются как отдельный биологический подтип: хотя их прогноз в среднем промежуточный, некоторые данные указывают на то, что наличие dMMR может смягчать неблагоприятное влияние отдельных факторов риска. Если же молекулярное тестирование недоступно, рекомендации предлагают использовать старую классификацию по клиническим факторам, но подчеркивают желательность молекулярного анализа [7, 19]. Таким образом, статус MMR был признан важнейшей характеристикой РЭ наряду с мутацией *POLE* и статусом *p53*, и его определение входит в современный стандарт ведения пациентов.

Что такое dMMR и как его определяют

Система MMR отвечает за исправление ошибок спаривания оснований ДНК, возникающих во время репликации. Четыре ключевых белка MMR – *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* и *MSH6* – образуют функциональные гетеродимеры: MutL α (*MLH1*–*PMS2*) и MutS α (*MSH2*–*MSH6*) [20]. При нормальной работе MMR-комплекс MutS α распознает ошибочно спаренные нуклеотиды или небольшие вставки/делеции, после чего привлекает MutL α и другие ферменты для вырезания неправильного фрагмента ДНК и синтеза правильной цепи. Если в клетке происходит утрата функции одного из ключевых белков MMR (например, вследствие мутации гена или эпигенетической инактивации), исправление ошибок прекращается, и множественные «неисправленные» мутации накапливаются по всему геному, особенно в зонах микросателлитов (повторяющихся коротких последовательностей ДНК). Такое состояние и называют dMMR, а его молекулярным проявлением служит MSI, т.е. возникновение различных по длине аллелей в микросателлитных локусах ДНК опухоли по сравнению с нормальной ДНК. В опухоли с dMMR обычно наблюдается MSI (в противоположность MSS – микросателлитно-стабильным опухолям при нормальной MMR). Таким образом, понятия dMMR и MSI в контексте опухоли тесно связаны и часто используются как синонимы (dMMR/MSI-опухоль), хотя методы выявления этих признаков разнятся [21]. Важно отметить, что причиной dMMR может быть как спорадическое событие (например, соматическое гиперметилирование *MLH1*), так и герминальная мутация гена MMR, как при синдроме Линча [22]. Морфологически опухоли с MSI нередко

имеют некоторые общие черты — например, они могут быть богаты лимфоцитарной инфильтрацией в микроокружении, что отражает выраженную антигенность этих гипермутированных новообразований [23].

В клинической практике применяются 2 основных подхода к выявлению dMMR/MSI в опухолевых образцах: ИГХ-исследование и молекулярно-генетический анализ нестабильности микросателлитов. Иммуногистохимическое исследование на MMR-протеины является относительно доступным и быстрым методом, выполняемым на тканевых срезах опухоли. С помощью панели антител к белкам MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 оценивают их экспрессию в ядрах опухолевых клеток. В норме все 4 белка экспрессируются (ядра опухоли положительны), в то время как при dMMR наблюдается потеря ядерного окрашивания одного или нескольких из этих белков в опухолевых клетках, при наличии внутреннего контроля (сохраненной экспрессии в здоровых тканях, лимфоцитах и пр.) [12]. Утрата экспрессии конкретного белка указывает на то, какой ген MMR поражен: например, потеря MLH1 и сопряженного PMS2 чаще всего связана с инактивацией гена *MLH1* (нередко из-за метилирования промотора), изолированная потеря PMS2 — с мутацией *PMS2*, утрата MSH2 и MSH6 — с дефектом *MSH2* (например, делецией *MSH2* или мутацией в *ErCAM*), а изолированная потеря MSH6 — с мутацией *MSH6*. Иммуногистохимическое тестирование обладает хорошей воспроизводимостью и относительно недорого; кроме того, оно позволяет сразу предположить спорадический случай или потенциально синдром Линча (через выявление паттерна утраты MLH1/PMS2 против других, см. ниже). Однако оно выявляет утрату белка, тогда как функция может быть потеряна и при присутствии белка (например, нефункционального) — такие случаи редки, но возможны [24].

Тестирование на MSI методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) является молекулярным методом, основанным на сравнении длины стандартного набора микросателлитных маркеров в ДНК опухоли и нормальной ткани того же пациента. Классически используется так называемая панель Bethesda: 5 маркеров (2 мононуклеотидные последовательности: BAT-25 и BAT-26 и 3 динуклеотидных локуса: D2S123, D5S346, D17S250). Согласно рекомендациям, для РЭ чувствительной считается панель из 5 мононуклеотидных повторов (pentaplex): BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27. Мононуклеотидные маркеры более информативны, так как в них наиболее заметен «сдвиг» при нестабильности, особенно в опухолях эндометрия [25]. Для pentaplex-панели критерии MSI следующие: нестабильность ≥ 3 из 5 локусов = высокая MSI; нестабильность 0–1 локуса = MSS; при нестабильности 2 из 5 локусов рекомендуется исследовать нормальную ДНК, так как для однозначной интерпретации может

потребоваться сравнение с нормой [26]. Выявление MSI напрямую указывает на наличие дефекта MMR в опухоли, но сам метод не показывает, какой именно ген утрачен, и не отличает наследственный случай от спорадического. Кроме того, тестирование методом ПЦР требует наличия парной нормальной ДНК пациента (крови или здоровой ткани) и достаточной доли опухолевых клеток в пробе (не менее 30 %) [27]. Новые панели добавляют LMR-маркеры (например, BAT-52, BAT-59, BAT-62), у которых «сдвиг» длиннее и лучше виден. В исследовании 2023 г. 8-маркерная панель (5 «классических» + 3 LMR) показала высокую конкордантность с ИГХ-тестированием и облегчила интерпретацию MSI именно при РЭ [28]. Это перспективно, но метод еще проходит валидацию.

Секвенирование нового поколения (next-generation sequencing, NGS) является самым современным методом, позволяющим одновременно выявлять мутации (в том числе в генах MMR), а также вычислять индекс MSI на основе набора микросателлитов или характера распределения мутаций [29, 30]. В некоторых исследованиях использование полногеномного или таргетного секвенирования показало сопоставимую чувствительность для определения MSI [31]. Однако на практике NGS-тесты для MSI пока не стандартизированы повсеместно и чаще применяются в научных или крупных референсных центрах [2, 7]. В рутинной диагностике РЭ NGS может использоваться для детекции мутаций *POLE* и других сопутствующих изменений, а статус MMR обычно оценивается с помощью комбинации ИГХ-тестирование \pm ПЦР [32–34].

В целом ИГХ-тестирование и MSI-ПЦР показывают высокую степень согласованности при РЭ. Мета-анализ A. Raffone и соавт. (2021) включил >3000 случаев РЭ и продемонстрировал около 95 % совпадений результатов ИГХ-тестирования (4 маркера) и ПЦР-панели при определении dMMR/MSI [35]. Аналогичная 95 % конкордантность получена в прикладном анализе данных клинических исследований PORTEC-1/2 [36]. Таким образом, в большинстве случаев и ИГХ-тестирование, и ПЦР надежно выявляют dMMR. Однако есть небольшая доля рассогласованных случаев. ИГХ-положительные/MSI-отрицательные опухоли встречаются менее чем в 4 % случаев РЭ. Чаще всего это объясняется биологически: например, при метилировании *MLH1* опухоль может быть MSS (особенно если нестабильность ниже порога детекции) или же MSI может присутствовать лишь в части опухоли (субклональная MSI) [37]. Тем не менее с практической точки зрения опухоль с потерей MMR-белка все равно считается dMMR и требует внимания. В подобных случаях рекомендуется дополнительный анализ — например, тест на метилирование *MLH1* (если потерян *MLH1*) для отличия спорадического случая от синдрома Линча либо повторная попытка MSI-тестирования

другим методом. Важно отметить, что наблюдения при колоректальном раке показывают, что если результат ИГХ-тестирования и ПЦР не совпал, иммунотерапия может оказаться неэффективной, вероятно, из-за ложноположительного результата одного из методов [38]. Поэтому при планировании лечения (особенно иммунотерапии) в случае несоответствия результатов рекомендуется подтвердить dMMR другим методом [39]. ИГХ-отрицательные/MSI-положительные опухоли крайне редки (<1 %) при РЭ. Описано, что такие случаи могут быть связаны с мутацией *POLE*. Ультрамутантные опухоли с мутацией *POLE* могут демонстрировать нестабильность некоторых микросателлитов, оставаясь при этом MMR-профицитными [40]. В 2 случаях, приведенных А. Raffone и соавт., у MSI-положительных/pMMR опухолей были обнаружены мутации *POLE*, объясняющие их фенотип [41].

В реальной клинической практике алгоритм тестирования обычно начинается с ИГХ-тестирования как самого доступного, быстрого и дешевого метода [42]. В том случае, если планируется иммунотерапия, рекомендуется выполнение ПЦР-теста на MSI для подтверждения [43]. При обнаруженной на ИГХ-тестировании утрате *MLH1* рекомендуется обязательно выполнить анализ метилирования промотора *MLH1* в опухоли, чтобы различить спорадическое гиперметилирование и возможную герминальную мутацию. Если же по данным ИГХ-тестирования все 4 белка сохранены (pMMR), дополнительные молекулярные тесты обычно не проводятся за ненадобностью, за исключением ситуаций, когда высока клиническая настороженность по синдрому Линча (например, молодой возраст, отягощенный семейный анамнез). В такой ситуации рекомендовано выполнять тест на MSI или прямое секвенирование генов MMR для исключения сомнительных случаев [44]. В целом комбинация ИГХ-тестирования и, при необходимости, MSI-ПЦР обеспечивает надежное выявление dMMR-статуса при РЭ с минимальным риском пропустить или неправильно классифицировать такие опухоли.

Частота dMMR при различных гистологических типах рака эндометрия

Рак эндометрия гистологически подразделяется на эндометриоидный (тип I) и неэндометриоидные высокозлокачественные варианты (тип II: серозный, светлоклеточные карциномы, карциносаркома и др.). Частота dMMR существенно различается между этими подтипами опухолей, что может являться важным индикатором для как можно более раннего тестирования.

dMMR наиболее характерен именно для эндометриоидных аденокарцином. В среднем около 20–30 % всех эндометриоидных опухолей РЭ имеют MSI/dMMR-фенотип [45]. Эта доля может быть несколько выше

у опухолей более высокой степени злокачественности. Так, в высокодифференцированных (G_1) эндометриоидных карциномах dMMR встречается реже, тогда как в низкодифференцированных (G_3) — чаще (до 30 % и выше). В одном крупном исследовании, например, было показано, что суммарно около 28–33 % высокодифференцированных эндометриоидных карцином имеют dMMR, что сопоставимо с общим уровнем MSI около 30 % для эндометриоидных опухолей в других работах [46]. Для редких недифференцированных и дедифференцированных карцином частота MSI достигает 44 % [47], т. е. практически каждая 2-я такая опухоль имеет dMMR.

Серозный РЭ относится к молекулярному подтипу с мутацией *TP53* и, как правило, не имеет MSI. dMMR для серозного РЭ крайне нехарактерен и, по данным литературы, встречается лишь в 0–5 % случаев [48]. Практически все серозные карциномы имеют статус pMMR/MSS и идут по иной патогенетической линии (мутации *p53*, частые анеуплоидии). Поэтому обнаружение MSI в опухоли, морфологически похожей на серозную, ставит под сомнение сам диагноз серозного рака и требует пересмотра гистотипа (возможна ошибочная классификация либо это дедифференцированный эндометриоидный рак, имитирующий серозный).

Данные о частоте dMMR при светлоклеточном РЭ противоречивы, но в целом MSI при светлоклеточных карциномах встречается реже, чем при эндометриоидных, однако чаще, чем при серозных. Оценки частоты dMMR для светлоклеточного РЭ находятся в диапазоне 11–19 %. Отдельные исследования сообщают, что до 20 % светлоклеточных карцином могут иметь высокую микросателлитную нестабильность (MSI-H) [49].

Карциносаркома (злокачественная смешанная мезодермальная опухоль) является редким и очень агрессивным типом опухоли тела матки. MSI/dMMR выявляется примерно в 5–10 % случаев карциносарком. В большинстве карциносарком преобладают другие молекулярные нарушения (часто мутация *TP53*), однако небольшая доля карциносарком имеет MSI-фенотип, обычно за счет эндометриоидного компонента с dMMR [50].

Когда и кого тестировать на dMMR?

Поскольку dMMR-статус опухоли несет важную прогностическую и предиктивную информацию, логично определять его как можно раньше, т. е. сразу после установления диагноза РЭ. Современный стандарт в странах с развитым здравоохранением — универсальное тестирование всех вновь диагностированных случаев РЭ на dMMR (обычно ИГХ-методом) [51]. Такой подход обеспечивает своевременное выявление пациенток с синдромом Линча и позволяет учитывать молекулярный подтип при планировании лечения. Например, NCCN Guidelines (2025) четко указывают:

«Рекомендуется выполнение ИГХ- и/или MSI-тестирования у каждого нового случая колоректального и эндометриоидного рака с целью скрининга на синдром Линча» – европейские рекомендации ESGO/ESTRO/ESP 2025 также поддерживают принцип тестирования всех случаев РЭ на MMR-статус [52]. На практике это обычно реализуется как рефлекс-ИГХ-тестирование: после подтверждения диагноза РЭ патоморфологическая лаборатория автоматически проводит окрашивание на 4 MMR-белка (без дополнительного запроса). Если выявляется утрата MLH1/PMS2, добавляется тест на метилирование *MLH1*; при других профилях утраты сразу рекомендуют генетическую консультацию [53].

Однако стоит учитывать, что далеко не во всех учреждениях в мире доступны молекулярные тесты. В условиях ограниченных ресурсов возможен поэтапный подход: например, тестировать на dMMR только пациенток группы высокого риска – молодых (моложе 50 лет), с отягощенной семейной историей или имеющих неблагоприятный гистологический вариант (например, недифференцированный рак). Раньше существовали специальные критерии отбора (Амстердамские, критерии Bethesda, рекомендации общества гинекологических онкологов SGO), которые предлагали тестировать на синдром Линча женщин с РЭ до определенного возраста или при наличии дополнительных факторов. Однако эти подходы признаны недостаточными: они пропускают до 25–30 % случаев синдрома Линча (ведь значительная часть пациенток старше 60 лет, без яркого семейного анамнеза) [54]. Поэтому в настоящее время международный консенсус – в пользу рутинного скрининга всех случаев РЭ независимо от возраста и истории [17]. Анализ экономической целесообразности показывает, что выявление даже относительно небольшой доли случаев синдрома Линча оправдывает затраты, учитывая предотвращение развития колоректального рака у родственников и пр. [55]. Таким образом, оптимально проводить тест на dMMR сразу при первичном диагнозе РЭ, чтобы информацию можно было использовать при планировании дальнейшего наблюдения и лечения.

Что касается тестирования при рецидиве или прогрессировании, если по какой-то причине dMMR-статус не был определен раньше, его необходимо оценить на этапе рецидива, особенно перед началом системной терапии. Дело в том, что наличие dMMR открывает возможность применения иммунных чекпойнт-ингибиторов, которые могут существенно изменить исход при распространенном РЭ. Поэтому если пациентке с рецидивом РЭ ранее не выполняли MMR-тест, следует сделать его теперь. На практике, однако, внедрение универсального тестирования новых случаев направлено на то, чтобы к моменту возможного рецидива статус MMR уже был известен каждой пациентке.

Как уже упоминалось, NCCN одной из первых внедрила политику универсального скрининга: с 2017–2019 гг. ее рекомендации содержат требование тестировать все эндометриоидные карциномы на MSI или утрату MMR-белков. ESMO-ESGO Consensus 2016 еще не включал обязательного тестирования, но ESGO/ESTRO/ESP 2021 уже прямо рекомендуют: «ИГХ-тестирование на MMR и/или MSI-тестирование – у всех случаев, для выявления синдрома Линча и стратификации по молекулярному подтипу». NICE (Великобритания) с 2020 г. также предписывает тестировать всех пациенток с диагнозом РЭ на синдром Линча (ИГХ-метод + рефлексное метилирование *MLH1*) [56].

Таким образом, ведущие онкологические сообщества сходятся на том, что тест на dMMR/MSI должен стать стандартной частью обследования при РЭ. В практическом плане это означает, что патологоанатомическое заключение опухоли эндометрия должно включать раздел «MMR-статус», и клиницист при назначении терапии уже располагает этой информацией.

Иммунотерапия и dMMR при раке эндометрия

Одной из наиболее революционных перемен в лечении РЭ за последние годы стало использование иммунных чекпойнт-ингибиторов. dMMR приводит к накоплению множества мутаций и неоантигенов, из-за чего такие опухоли часто инфильтрированы иммунными клетками. Это создает предпосылку для эффективного применения ингибиторов PD-1/PD-L1, реактивирующих Т-лимфоциты. В 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило пембролизумаб (анти-PD-1) для лечения любых нерезектабельных или метастатических MSI/dMMR-опухолей вне зависимости от локализации, что стало первым в истории тумор-агностическим показанием [57]. Однако на тот момент данных по РЭ было относительно немного. За последние же 5 лет накоплены убедительные доказательства высокой эффективности иммунотерапии именно при РЭ с dMMR.

Пембролизумаб (ингибитор PD-1) был оценен в нескольких когортных клинических исследованиях у пациенток с распространенным/рецидивным РЭ. В частности, в рамках многоцентрового исследования KEYNOTE-158 была выделена группа из 90 больных прогрессирующим РЭ с MSI/dMMR, получавших пембролизумаб в монорежиме после предшествующей системной химиотерапии [58]. Результаты показали, что общая частота объективного ответа составила около 46 % (95 % доверительный интервал 35–56 %), включая 12 % случаев полного регресса опухоли. У остальных 54 % пациенток заболевание стабилизировалось или прогрессировало, однако примечательно,

что у тех, кто ответил на лечение, ответы оказались долгими (медиана длительности ответа не была достигнута к моменту анализа при медиане наблюдения >1 года, а у 68 % ответ сохранялся 3 года и более). Практически это означает, что почти половина пациенток с распространенным РЭ с MSI, невосприимчивым к стандартной химиотерапии, на фоне терапии пембролизумабом достигали пролонгированной ремиссии, в том числе многие – полного излечения от прогрессирующего заболевания [59]. Важно подчеркнуть, что иммунотерапия используется и для опухолей со статусом pMMR, но в комбинации с ленватинибом [60]. Ленватиниб в комбинации с пембролизумабом обеспечивает значимое клиническое преимущество (KEYNOTE-146 и KEYNOTE-775) при предлеченном распространенном и рецидивирующем РЭ за счет синергии ингибирования ангиогенеза и блокирования PD-1. Ленватиниб подавляет VEGFR/FGFR-опосредованные пути ангиогенеза и ремоделирует иммунное микроокружение, способствуя увеличению инфильтрации цитотоксических Т-клеток и снижению иммуносупрессивных факторов. Эти результаты поддерживают концепцию, что таргетная модуляция ангиогенеза и иммунного микроокружения делает опухоль более «иммуночувствительной», обеспечивая более высокий и стойкий ответ по сравнению с монотерапией.

Достарлимаб (ингибитор PD-1), разработанный специально для лечения гинекологических опухолей, получил ускоренное одобрение FDA в 2021 г. на основании исследования GARNET – крупнейшего в настоящее время клинического исследования иммунотерапевтической опции при РЭ. В рамках GARNET достарлимаб применялся у пациенток с распространенным РЭ 2 типов: dMMR/MSI (когорта A1) и pMMR (когорта A2) [61]. В промежуточном анализе было показано, что в когорте dMMR/MSI общая частота ответов составила 43,5 % (11 % полных и 32,5 % частичных ответов). У 90 % ответивших эффект сохранялся длительно, медиана длительности ответа также не достигнута при медиане срока наблюдения около 16 мес.

Помимо монотерапии ингибиторами PD-1, ведутся исследования комбинаций препаратов. В исследовании RUBY (2022) и аналогичных (DUO-E, AtTEnd) проводилось добавление другого ингибитора PD-1/PD-L1 (дурвалумаба или атезолизумаба) к химиотерапии и поддерживающей терапии при первично распространенном РЭ [62, 63]. Первые результаты RUBY показали, что включение достарлимаба в первую линию повышает выживаемость без прогрессирования, особенно у пациенток со статусом dMMR/MSI (риск прогрессирования снизился на 70 %) [64]. Это указывает на то, что в перспективе иммунотерапия может переместиться в более ранние линии лечения и статус dMMR будет сильнее влиять на выбор терапии и прогноз.

Заключение

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что определение статуса dMMR при РЭ прошло путь от экспериментального инструмента молекулярной стратификации до неотъемлемого элемента клинической практики. Прежде всего статус dMMR представляет собой ключевой маркер современной молекулярной классификации эндометриоидного рака, позволяя выделить подтип опухолей с MSI. Эти новообразования характеризуются гипермутированным фенотипом, специфическими клинико-морфологическими особенностями и промежуточным прогнозом, что обосновывает необходимость индивидуализированного подхода к выбору адьювантной терапии, включая возможность дэскалации в отдельных клинических сценариях. Включение dMMR-тестирования в международные руководства по лечению эндометриоидного рака подтверждает его роль в повышении точности прогноза и оптимизации лечебных стратегий. Кроме того, выявление dMMR на ранних этапах диагностики имеет фундаментальное значение для идентификации пациенток с синдромом Линча. У многих из них РЭ оказывается первым клиническим проявлением наследственного ракового синдрома, а своевременное установление диагноза позволяет не только оптимизировать ведение конкретной пациентки, но и реализовать профилактические меры у ее родственников.

Не менее важным является MMR-тестирование для определения терапевтической тактики в условиях рецидивирующего и метастатического течения заболевания. Пациентки с MSI/dMMR-опухольями демонстрируют высокую чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб, достарлимаб), и в современных клинических рекомендациях эти препараты рассматриваются как стандарт второй линии терапии. Отсутствие информации о MMR-статусе влечет риск необоснованного назначения химиотерапии, эффективность которой в отношении MSI-опухолей ограничена, что подчеркивает жизненную значимость раннего тестирования. Таким образом, накопленные данные однозначно подтверждают необходимость универсального тестирования на dMMR при эндометриоидном раке. Этот подход обеспечивает более точную стратификацию риска, позволяет выявлять наследственные формы заболевания и направляет к наиболее эффективным терапевтическим стратегиям. Внедрение рефлекс-алгоритмов тестирования, развитие междисциплинарного взаимодействия и образовательных программ для врачей представляют собой ключевые условия успешной интеграции данной практики. Опыт ведущих онкологических центров демонстрирует ее реальную осуществимость и значительное влияние на улучшение онкологических исходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gu B., Shang X., Yan M. et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990–2019. *Gynecol Oncol* 2021;161(2):573–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.036
- Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113
- Kommos S., McConechy M.K., Kommos F. et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29(5):1180–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy058
- 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
- Rossi L., Le Frere-Belda M.A., Laurent-Puig P. et al. Clinicopathologic characteristics of endometrial cancer in Lynch syndrome: a French multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(5):953–60. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000985
- Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma – update 2021. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
- Bhattacharya P., Leslie S.W., McHugh T.W. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096>.
- Geiersbach K.B., Samowitz W.S. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(10):1269–77. DOI: 10.5858/arpa.2011-0035-RA
- Aaltonen L., Johns L., Järvinen H. et al. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(1):356–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1256
- Dondi G., Coluccelli S., de Le, A. et al. An analysis of clinical, surgical, pathological and molecular characteristics of endometrial cancer according to mismatch repair status. A multidisciplinary approach. *Int J Mol Sci* 2020;21:7188.
- Evrard C., Alexandre J. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in gynecologic cancer (endometrial and ovarian). *Cancers* 2021;13:2434. DOI: 10.3390/cancers13102434
- Raffone A., Travaglino A., Mascolo M. et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):374–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.08.019
- Alexa M., Hasenburg A., Battista M.J. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and its possible impact on adjuvant treatment decisions. *Cancers* 2021;13:1478.
- Dobrzycka B., Terlikowska K.M., Kowalczyk O. et al. Prognosis of stage I endometrial cancer according to the FIGO 2023 Classification taking into account molecular changes. *Cancers (Basel)* 2024;16(2):390. DOI: 10.3390/cancers16020390
- Kommos S., McConechy M.K., Kommos F. et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29(5):1180–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy058
- Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R. et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:181–209. DOI: 10.6004/jncn.2023.0006
- Ledermann J.A., Matias-Guiu X., Amant F. et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol* 2024;35(3):248–66. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.015
- León-Castillo A., Britton H., McConechy M.K. et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250:323–35. DOI: 10.1002/path.5372
- Sepulveda A.R., Hamilton S.R., Allegra C.J. et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(5):625–57. DOI: 10.5858/arpa.2016-0554-CP
- Wang C., Zhang L., Vakiani E., Shia J. Detecting mismatch repair deficiency in solid neoplasms: immunohistochemistry, microsatellite instability, or both? *Mod Pathol* 2022;35(11):1515–28. DOI: 10.1038/s41379-022-01109-4
- Kaneko E., Sato N., Sugawara T. et al. *MLH1* promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch repair deficiency endometrial carcinomas. *J Gynecol Oncol* 2021;32(6):e79.
- Hussein Y.R., Weigelt B., Levine D.A. et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic *POLE* exonuclease domain mutations. *Mod Pathol* 2015;28(4):505–14. DOI: 10.1038/modpathol.2014.143
- Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008;10(4):293–300. DOI: 10.2353/jmoldx.2008.080031
- Wong Y.F., Cheung T.H., Lo K.W.K. et al. Detection of microsatellite instability in endometrial cancer: advantages of a panel of five mononucleotide repeats over the National Cancer Institute Panel of Markers. *Carcinogenesis* 2006;27:951–5.
- Suraweera N., Duval A., Reperant M. et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002;123:1804–11.
- Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
- Chung Y., Nam S.K., Chang H.E. et al. Evaluation of an eight marker-panel including long mononucleotide repeat markers to detect microsatellite instability in colorectal, gastric, and endometrial cancers. *BMC Cancer* 2023;23:1100. DOI: 10.1186/s12885-023-11607-6
- Salipante S.J., Scroggins S.M., Hampel H.L. et al. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem* 2014;60(9):1192–9. DOI: 10.1373/clinchem.2014.223677
- Jia P., Yang X., Guo L. et al. MSIsensor-pro: fast, accurate, and matched-normal-sample-free detection of microsatellite instability. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2020;18(1):65–71. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.02.001
- Boyarskikh U., Kechin A., Khrapov E. et al. Detecting microsatellite instability in endometrial, colon, and stomach cancers using targeted NGS. *Cancers (Basel)* 2023;15(20):5065. DOI: 10.3390/cancers15205065
- British Association of Gynaecological Pathologists (BAGP). BAGP Guidance for *POLE* testing in endometrial carcinoma. Version 1.2. 2022. Available at: <https://www.thebagp.org/>.
- Kommos S., Karnezis A.N., Gilks C.B. et al. Molecular classification of endometrial carcinoma: current status and future

- directions. *ESMO Open* 2024;9(1):101010. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.101010
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 1.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
 35. Raffone A., Travaglino A., Cerbone M. et al. Diagnostic accuracy of immunohistochemistry for mismatch repair proteins as surrogate of microsatellite instability molecular testing in endometrial cancer. *Pathol Oncol Res* 2020;26:1417–27.
 36. Wortman B.G., Creutzberg C.L., Putter H. et al. Ten-year results of the PORTEC-2 Trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119:1067–74.
 37. Suarez A.A., Chen W., Gillespie J. et al. Characterization of mismatch-repair/microsatellite instability-discordant endometrial cancers. *Cancer* 2024;130(3):385–99. DOI: 10.1002/cncr.35030
 38. Cohen R., Hain E., Buhard O. et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status. *JAMA Oncol* 2019;5:551–5.
 39. Rüschoff J., Schildhaus H.U., Rüschoff J.H. et al. Testing for deficient mismatch repair and microsatellite instability. *Pathologie* 2023;44(Suppl 2):61–70. DOI: 10.1007/s00292-023-01208-2
 40. Jaffrelot M., Fares N., Brunac A.C. et al. An unusual phenotype occurs in 15 % of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes. *Mod Pathol* 2022;35:427–37. DOI: 10.1038/s41379-021-00918-3
 41. Raffone A., Travaglino A., Raimondo D. et al. *POLE*-mutated and mismatch repair proficient endometrial carcinomas: clinicopathologic features and outcomes. *Gynecol Oncol* 2020;157(2):375–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.014
 42. Nádorvári M.L., Lotz G., Kulka J. Microsatellite instability and mismatch repair protein deficiency: equal predictive markers? *Pathol Oncol Res* 2024;30:1611719. DOI: 10.3389/pore.2024.1611719
 43. Stelloo E., Jansen A.M.L., Osse E.M. et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 2017;28(1):96–102. DOI: 10.1093/annonc/mdw542
 44. Ryan N.A.J., Morris J., Green K. et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol* 2017;3(12):1702–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0619
 45. MacDonald N.D., Salvesen H.B., Ryan A. et al. Frequency and prognostic impact of microsatellite instability in a large population-based study of endometrial carcinomas. *Cancer Res* 2000;60(6):1750–2.
 46. Nelson G.S., Pink A., Lee S. et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):309–14. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.003
 47. Travaglino A., Raffone A., Mascolo M. et al. TCGA molecular subgroups in endometrial undifferentiated/dedifferentiated carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2020;26:1411–6.
 48. Addante F., d'Amati A., Santoro A. et al. Mismatch repair deficiency as a predictive and prognostic biomarker in endometrial cancer: a review on immunohistochemistry staining patterns and clinical implications. *Int J Mol Sci* 2024;25(2):1056. DOI: 10.3390/ijms25021056
 49. Cai Y., Han Q., Guo H. Identifying clinical features and molecular characteristics of the endometrial clear cell carcinoma. *Front Oncol* 2023;13:1286176. DOI: 10.3389/fonc.2023.1286176
 50. Huvila J., Jamieson A., Pors J. et al. Endometrial carcinosarcomas are almost exclusively of p53abn molecular subtype after exclusion of mimics. *Int J Gynecol Pathol* 2024;43(5):506–14. DOI: 10.1097/PGP.0000000000001010
 51. Yoshida H. Bridging the gap between guidelines and practice in Lynch syndrome screening for endometrial cancer. *BMJ Oncol* 2025;4(1):e000821. DOI: 10.1136/bmjonc-2025-000821
 52. Concin N., Matias-Guiu X., Cibula D. et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol* 2025;26(8):e423–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6
 53. Aiob A., Kim Y.R., Kim K. et al. A simplified two-marker immunohistochemistry strategy for Lynch syndrome screening in endometrial cancer patients. *Obstet Gynecol Sci* 2023;66(6):537–44. DOI: 10.5468/ogs.23124
 54. Ryan P., Mulligan A.M., Aronson M. et al. Comparison of clinical schemas and morphologic features in predicting Lynch syndrome in mutation-positive patients with endometrial cancer encountered in the context of familial gastrointestinal cancer registries. *Cancer* 2012;118 681–8. DOI: 10.1002/cncr.26323
 55. Wright J.D., Silver E.R., Tan S.X. et al. Cost-effectiveness analysis of genotype-specific surveillance and preventive strategies for gynecologic cancers among women with Lynch syndrome. *JAMA Netw Open* 2021;4(9):e2123616. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23616
 56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer. *Diagnostics Guidance* 2020.
 57. Bhamidipati D., Subbiah V. Tumor-agnostic drug development in dMMR/MSI-H solid tumors. *Trends Cancer* 2023;9(10):828–39. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.07.002
 58. 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
 59. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) and non-MSI-H/non-dMMR advanced endometrial cancer: phase 2 KEYNOTE-158 study results. *Gynecol Oncol* 2025;193:130–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.12.020
 60. Makker V., Colombo N., Casado Herraez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
 61. Oaknin A., Gilbert L., Tinker A.V. et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase 1, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):e003777. DOI: 10.1136/jitc-2021-003777
 62. Westin S.N., Moore K., Chon H.S. et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer: the phase III DUO-E trial. *J Clin Oncol* 2024;42(3):283–99. DOI: 10.1200/JCO.23.02132. Erratum in: *J Clin Oncol* 2024;42(27):3262. DOI: 10.1200/JCO-24-01660
 63. Colombo N., Biagioli E., Harano K. et al. Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024;25:1135–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00334-6
 64. Mirza M.R., Chase D.M., Slomovitz B.M. et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2145–58. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334

Вклад авторов

С.В. Вторушин, Л.А. Таширева: разработка дизайна работы, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

Authors' contributions

S.V. Vtorushin, L.A. Tashireva: development of the design of the work, obtaining and analyzing data, review of publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

Л.А. Таширева / L.A. Tashireva: <https://orcid.org/0000-0003-2061-8417>

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 компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-131-136>

Профилактика инфекций мочевыводящих путей после гинекологических и онкогинекологических операций

А.Г. Кедрова¹, А.И. Беришвили², А.В. Герасимов¹, Т.А. Грея^{1, 2}, О.В. Зайцева¹, Н.С. Денисова¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Цель исследования – изучить эффективность применения биологически активной добавки Нейробест-Н® для профилактики инфекционно-воспалительных процессов мочевыводящих путей после гинекологических и онкогинекологических операций.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование было включено 2 группы пациенток: в основную группу вошли 72 пациентки, получавшие терапию, включавшую фитопрепарат Нейробест-Н® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней с момента хирургического вмешательства, в контрольную – 60 пациенток, не получавших фитопрофилактику после операции. Антибиотикопрофилактика всем пациенткам проводилась препаратом цефазолин в дозе 1 г внутривенно за час до операции. Также пациентки проходили стандартное предоперационное обследование, включавшее биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, калий, натрий, С-реактивный белок), общий анализ мочи (наличие слизи, количество лейкоцитов), бактериологическое исследование мочи.

Результаты. Лейкоцитурия в послеоперационном периоде чаще наблюдалась в контрольной группе – 23,3 % случаев против 8,3 % случаев в основной группе. Также в контрольной группе чаще требовалось назначение продленного режима антибиотикотерапии. По результатам анкетирования в группе пациенток, принимавших Нейробест-Н®, оценка общего состояния была лучше, чем в контрольной, – 16 баллов против 12 баллов, как и оценка дизурических (21 и 29 баллов соответственно) и болевых симптомов (12 и 18 баллов соответственно).

Выводы. Применение фитопрепарата Нейробест-Н® в послеоперационном периоде снижает риск развития лейкоцитурии и дизурических симптомов, что улучшает общее самочувствие пациенток.

Ключевые слова: послеоперационный период, лейкоцитурия, дизурия, фитотерапия, Нейробест-Н®

Для цитирования: Кедрова А.Г., Беришвили А.И., Герасимов А.В. и др. Профилактика инфекций мочевыводящих путей после гинекологических и онкогинекологических операций. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):131–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-131-136>

Prevention of urinary tract infections after gynecological and oncogynecological surgeries

A.G. Kedrova¹, A.I. Berishvili², A.V. Gerasimov¹, T.A. Greyan^{1, 2}, O.V. Zaytseva¹, N.S. Denisova¹

¹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com

Aim. To evaluate the efficacy of the dietary supplement NefroBest-N® for the prevention of urinary tract infections and inflammation after gynecological and oncogynecological surgeries.

Materials and methods. The observational study included two groups of patients. The study group included 72 patients who received therapy containing the herbal preparation NefroBest-N®, 1 capsule twice daily for 30 days following surgery.

The control group included 60 patients who did not receive phytoprophylaxis postoperatively. Antibiotic prophylaxis for all patients was administered with cefazolin 1 g intravenously 1 hour before surgery. Patients also underwent a standard preoperative examination, including a blood biochemistry panel (urea, creatinine, potassium, sodium, C-reactive protein), a urinalysis (presence of mucus, white blood cell count), and a urine culture.

Results. Postoperative leukocyturia was more often observed in the control group – 23.3 % of cases *versus* 8.3 % of cases in the main group. Extended antibiotic therapy was also more common in the control group. According to the questionnaire, patients receiving NefroBest-N® scored better on their general condition than the control group (16 points *versus* 12 points), as well as they had less pronounced dysuric symptoms (21 points *versus* 29 points, respectively) and pain (12 points *versus* 18 points, respectively).

Conclusion. The use of the herbal preparation NefroBest-N® in the postoperative period reduces the risk of developing leukocyturia and dysuric symptoms, improving the overall well-being of patients.

Keywords: postoperative period, leukocyturia, dysuria, herbal therapy, NefroBest-N®

For citation: Kedrova A.G., Berishvili A.I., Gerasimov A.V. et al. Prevention of urinary tract infections after gynecological and oncogynecological surgeries. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(3):131–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-131-136>

Введение

Урологические осложнения после гинекологических операций представляют собой серьезную проблему современного здравоохранения. Эти осложнения могут варьировать от незначительных до серьезных, влияя на качество жизни пациенток и требуя применения дополнительной терапии. Среди хирургических вмешательств гистер- и миомэктомия независимо от операционного доступа наиболее часто сопровождаются таким осложнением, как инфекции мочевыводящих путей (ИМП) [1, 2].

Факторы, способствующие развитию ИМП, включают анатомические особенности матки и придатков, сопровождающиеся изменением размеров органа и приводящие к большей травматизации тканей мочевого пузыря, уретры или мочеточников, катетеризацию мочевого пузыря, а также спаечный процесс, часто возникающий после хирургических вмешательств и также оказывающий неблагоприятное воздействие на нормальное функционирование мочевыводящих путей.

В настоящее время антибиотикотерапия выступает ключевым компонентом лечения ИМП, однако частое развитие антибиотикорезистентности и большое число побочных эффектов и осложнений заставляют искать иные варианты терапии и профилактики, включая препараты на основе натуральных природных антисептиков. Одним из таких препаратов, активно используемых для лечения и профилактики ИМП, является НефроБест-Н®.

НефроБест-Н® – комбинированный фитопрепарат, включающий растительные и синтетические компоненты, которые способствуют улучшению функции почек и мочевыводящих путей. В последние годы он стал важным элементом в лечении урологических осложнений, возникающих после гинекологических операций, благодаря своей способности уменьшать воспаление, восстанавливать нормальное мочеиспускание и предотвращать развитие инфекций.

Фитокомплекс НефроБест-Н® содержит экстракты травы золототысячника, травы розмарина, корней любистка, а также листьев брусники. Каждый из этих компонентов обладает рядом уникальных уросептических свойств.

Вещества, содержащиеся в экстракте любистка, усиливают действие антибиотиков, особенно при лечении ИМП. Любисток демонстрирует спазмолитический и мочегонный эффекты, предотвращает образование конкрементов, обеспечивает спазмолитическое и мягкое мочегонное действие, которое способствует быстрому очищению почек и крови от патогенных микроорганизмов и продуктов воспаления.

Экстракт травы золототысячника обладает сосудорасширяющими свойствами. Его эфирные масла действуют на сорбционную емкость эпителиальных клеток канальцев почек. Простимулированный золототысячником сдвиг кислотно-щелочного баланса в крови и тканях приводит к эксикозу, происходит высвобождение воды из тканей и ее экскреция с мочой.

Розмарин лекарственный подтвердил свою антимикробную активность и также обладает противовоспалительным и обезболивающим действием. Изучение эффективности розмарина при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями, показало многообещающие результаты. Также розмарин обладает противоболевым и противовоспалительным действием, которое обусловлено торможением активации провоспалительных биологически активных веществ.

Экстракт листьев брусники оказывает дезинфицирующее, мочегонное и противовоспалительное действие благодаря содержанию значительного количества фенольного гликозида арбутина.

Сочетание экстрактов любистка, золототысячника и розмарина имеет подтвержденный профилактический эффект при хроническом цистите и пиелонефрите, выражающийся в снижении частоты рецидивов.

Цель исследования — изучить эффективность применения биологически активной добавки НефроБест-Н® для профилактики ИМП после гинекологических и онкогинекологических операций.

Материалы и методы

В исследование вошло 132 пациентки, которым были выполнены гинекологические операции в объеме от миомэктомии до гистерэктомии с придатками открытым или лапароскопическим методом на базе отделений гинекологии и онкологии Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России с февраля 2023 г. по февраль 2025 г. Пациентки были разделены на 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 72 пациентки, получавшие терапию, включающую фитопрепарат НефроБест-Н® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней с момента хирургического вмешательства, в контрольную — 60 пациенток, не получавших фитопрофилактику после операции. Все пациентки получали профилактику послеоперационных осложнений препаратом цефазолин в дозе 1 г внутривенно за час до операции, а также проходили стандартное предоперационное обследование. Через месяц после операции пациенток приглашали для проведения контрольного анализа крови и мочи, а также заполнения короткого опросника по субъективной оценке урологической симптоматики (в баллах).

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался *t*-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовался *U*-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены сравнительные результаты лечения в основной и контрольной группах.

Мочевой катетер Фолея удалялся во всех случаях на следующий день после операции для уменьшения риска развития ИМП.

При анализе основной и контрольной групп не было получено статистически значимых различий в среднем возрасте пациенток, продолжительности госпитализации и объеме хирургического вмеша-

ства. Лейкоцитурия и, как следствие, продленная антибактериальная терапия чаще отмечались в контрольной группе, хоть различия и не достигали статистической значимости. Дизурические симптомы также чаще наблюдались в группе пациенток, не получавших фитопрофилактику, что указывает на положительный эффект применения фитопрепарата НефроБест-Н® в основной группе.

Анализ заполненных опросников показал при оценке общего самочувствия медианный результат 16 и 12 баллов, при оценке дизурических симптомов — 21 и 29 баллов, при оценке болевых симптомов — 12 и 18 баллов в основной и контрольной группах соответственно, что свидетельствует о существенном улучшении самочувствия пациенток при добавлении в схему терапии фитопрепарата НефроБест-Н®.

Побочных эффектов при применении НефроБест-Н® не было отмечено.

Обсуждение

Гинекологические операции могут повлиять на работу мочевыводящих путей по нескольким причинам. Во время оперативного вмешательства, особенно при большом объеме вмешательства или лапароскопических операциях, существует риск повреждения мочевого пузыря, уретры или даже почек. Ранние послеоперационные осложнения включают ИМП, задержку мочеиспускания, а также возможные проблемы с контролем над мочеиспусканием [1, 2]. Более серьезные осложнения могут включать травму мочеточников или неполное опорожнение мочевого пузыря.

Инфекционным осложнениям после гинекологических операций уделяется особое внимание, поскольку ИМП — одна из наиболее частых причин госпитализации пациентов. В таких случаях важно назначать не только антибиотики, но и препараты, которые могут восстановить нормальное функционирование мочевыводящих путей и предотвратить развитие повторных инфекций [3, 4].

В исследовании F.M. Wagenlehner и соавт., проведенном в Германии, установлено положительное влияние добавления фитотерапии экстрактами травы золототысячника, корней любистка и травы розмарина в стандартную схему антибактериальной терапии ИМП [5].

В исследовании И.Н. Кононовой и соавт. был проведен сравнительный анализ комфортности применения и эффективности 2 фитопрепаратов: Канефрон Н и НефроБест у 52 беременных с бессимптомной бактериурией. Было показано, что концентрация активных компонентов, таких как экстракты травы золототысячника, корней любистка, травы розмарина, в комплексе НефроБест в 3 раза выше, что позволяет принимать его по 1 капсуле 2 раза в день, что более комфортно по сравнению с 2 таблетками 3 раза в день

Таблица 1. Сравнительные характеристики основной и контрольной групп
Table 1. Comparative characteristics of the main and control groups

Показатель Parameter	Основная группа Main group n = 72	Контрольная группа Control group n = 60	p
Средний возраст, лет Mean age, years	49	46	0,71
Продолжительность госпитализации, сут Duration of hospitalization, days	3,7	3,1	0,63
Гистерэктомия лапароскопическая, n (%) Laparoscopic hysterectomy, n (%)	20 (27,7)	15 (25,0)	0,69
Миомэктомия лапароскопическая, n (%) Laparoscopic myomectomy, n (%)	15 (20,8)	14 (23,3)	0,55
Гистерэктомия открытая, n (%) Open hysterectomy, n (%)	23 (31,9)	17 (28,3)	0,62
Миомэктомия открытая, n (%) Open myomectomy, n (%)	14 (19,4)	14 (23,3)	0,45
Лейкоцитоз (общий анализ крови), n (%) Leukocytosis (complete blood count), n (%)	15 (20,8)	12 (20,0)	0,65
Лейкоцитурия (моча), n (%) Leukocyturia (urine), n (%)	6 (8,3)	14 (23,3)	0,10
Продолженная антибактериальная терапия в послеоперационном периоде, n (%) Continued antibacterial therapy in the postoperative period, n (%)	3 (4,2)	10 (16,7)	0,14
Дизурические симптомы: нарушение процесса мочеиспускания, проявляющееся болью, жжением, частыми позывами, слабым напором мочи, ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря или недержанием после операции, n (%) Diuric symptoms: disturbance of the urination process, manifested by pain, burning, frequent urge, weak urine stream, a feeling of incomplete emptying of the bladder or incontinence after surgery, n (%)	7 (9,7)	15 (25,0)	0,15

в случае Канефрона Н. Добавление экстракта листьев брусники в состав НефроБест-Н® усиливает его противомикробный, диуретический и противовоспалительный эффекты и способствует более быстрой нормализации показателей общего анализа мочи у пациентов [6].

В исследовании А.И. Неймарка и соавт. (2021) у 40 пациентов с ИМП добавление фитопрепарата НефроБест к стандартной терапии нитрофурантоином снизило частоту рецидивов заболевания и привело к более быстрому снижению тяжести симптомов [7].

Результаты, полученные нами при добавлении фитопрепарата НефроБест-Н® в стандартную послеоперационную терапию 72 пациенток с гинекологическими операциями, также показали его положительное влияние на общее самочувствие, оценку дизурических и болевых ощущений, а также снижение частоты

назначения антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

В проспективном рандомизированном исследовании, включившем 60 пациентов с острым пиелонефритом, получавших в дополнение к стандартной антибактериальной терапии растительный комплекс из экстрактов травы золототысячника, корней любистка, травы розмарина и листьев брусники в течение 1 мес, было установлено снижение частоты рецидивов ИМП, а также уменьшение титра патогенной микрофлоры в основной группе [7].

Таким образом, эффективность фитопрепарата НефроБест-Н® обусловлена 5 его основными эффектами [8–10]:

- противовоспалительным и обезболивающим. Восстановление нормального функционирования мочевыводящих путей после оперативного

вмешательства возможно лишь при минимизации воспаления и отека тканей. НефроБест-Н® помогает снизить воспалительные реакции и ускоряет заживление поврежденных тканей;

- мочегонным. Препарат способствует усилению диуреза, что важно для предотвращения застойных явлений в мочевых путях, уменьшения вероятности образования камней и поддержания нормального баланса жидкости в организме;
- антибактериальным. Препарат обладает активностью против ряда микроорганизмов, что важно при профилактике и лечении ИМП после операций;
- спазмолитическим. НефроБест-Н® способствует быстрому очищению почек и крови от патогенных микроорганизмов и продуктов воспаления.

Также нельзя не отметить удобство его приема по 1 капсуле 2 раза в день по сравнению с 2 таблетками 3 раза в день у других фитопрепаратов.

Выводы

НефроБест-Н® является эффективным средством для лечения и профилактики урологических осложнений после гинекологических операций. Благодаря своему составу и механизму действия фитопрепарат помогает восстанавливать нормальную функцию мочевыводящих путей, уменьшать воспаление и боль, а также предотвращать развитие инфекций. Его применение позволяет ускорить восстановление пациентов и снизить риск осложнений, что делает его незаменимым компонентом в гинекологической и онкогинекологической практике.

Важным аспектом является необходимость консультации с врачом перед началом применения НефроБест-Н®, поскольку только специалист может правильно оценить показания и противопоказания для его использования в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М., 2017. 544 с.
Urology. Russian Clinical Guidelines. Eds.: Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow, 2017. 544 p. (In Russ.). DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029
2. Taliento C., Scutiero G., Milano C. et al. Surgical site infections and sepsis in gynecological surgery. *Int J Gynecol Obstet* 2025;1–12. DOI: 10.1002/ijgo.70356
3. Ban K.A., Minei J.P., Laronga C. et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg* 2017;224(1):59–74. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029
4. Mercadel A.J., Holloway S.B., Saripella M., Lea J.S. Risk factors for catheter-associated urinary tract infections following radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228(6):718.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.02.019
5. Wagenlehner F.M., Abramov-Sammariva D., Holler M. et al. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urol Int* 2018;101:327–36. DOI: 10.1159/000493368
6. Кононова И.Н., Кузина Т.В., Опарина О.С. Оптимизация терапии беременных с бессимптомной бактериурией. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2020;20(5):97–102. DOI: 10.17116/rosakush20202005197
Kononova I.N., Kuzina T.V., Oparina O.S. Optimization of therapy for pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2020;20(5):97–102. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20202005197
7. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Лечение и профилактика хронического цистита у женщин. *Урология* 2021;(2):51–6. DOI: 10.18565/urology.2021.2.51-56
Neymark A.I., Razdorskaya M.V., Neymark B.A., Nozdrachev N.A. Treatment and prevention of chronic cystitis in women. *Urologiya = Urology* 2021;(2):51–6. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.2.51-56
8. Котов С.В., Низин П.Ю. Возможности неантибактериальной терапии и профилактики инфекций мочевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(3):105–10. DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-105-110
Kotov S.V., Nizin P.Yu. Possibilities of non-antibacterial therapy and prevention of urinary tract infections. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):105–10. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-105-110
9. Бердичевский В.Б., Жмуров В.А., Сапоженкова Е.В. и др. Физиология недиабетической глюкозурии и ее роль в рецидивировании инфекций мочевых путей: методы коррекции. *Клиническая нефрология* 2022;14(2):47–50. DOI: 10.18565/nephrology.2022.2.47-50
Berdichevskiy V.B., Zhmurov V.A., Sapozhenkova E.V. et al. Physiology of non-diabetic glucosuria and its role in the recurrence of urinary tract infections: correction methods. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology* 2022;14(2):47–50. (In Russ.). DOI: 10.18565/nephrology.2022.2.47-50
10. Колпациниди Ф.Г., Сергеев В.П., Кызласов П.С. и др. Опыт применения НефроБест-Н для реабилитации пациентов, перенесших радикальную лапароскопическую цистэктомию. *Урология* 2023;(4):62–8. DOI: 10.18565/urology.2023.4.62-68
Kolpatsinidi F.G., Sergeev V.P., Kyzlasov P.S. et al. Experience with the use of NefroBest-N for the rehabilitation of patients who underwent radical laparoscopic cystectomy. *Urologiya = Urology* 2023;(4):62–8. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2023.4.62-68

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: подготовка и написание текста статьи;

А.И. Беришвили, А.В. Герасимов, Т.А. Греян, О.В. Зайцева, Н.С. Денисова: сбор и анализ собственных данных и источников литературы, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.G. Kedrova: preparation and writing of the text of the article;

A.I. Berishvili, A.V. Gerasimov, T.A. Greyan, O.V. Zaytseva, N.S. Denisova: collection and analysis of own data and literature sources, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-137-143>

Осложнения, возникшие после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантов при раке молочной железы

Е.М. Кунгурцева¹, Д.А. Рябчиков², Н.В. Чантурия², А.Н. Хакимов², Т.Т. Хайдаров³, Е.С. Макаров²

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ООО «IQ Plastique»; Россия, 125315 Москва, ул. Часовая, 20/1

Контакты: Екатерина Михайловна Кунгурцева em_kungurtseva@mail.ru

Работа посвящена обзору наиболее часто встречаемых осложнений, развивающихся после проведения реконструктивно-пластических операций с использованием имплантов у пациенток с раком молочной железы в анамнезе. Описаны возможные триггерные факторы эндо- и экзогенного характера. Особая роль отведена рассмотрению профилактических мер, способствующих минимизации риска осложнений.

Ключевые слова: рак молочной железы, имплант, реконструкция

Для цитирования: Кунгурцева Е.М., Рябчиков Д.А., Чантурия Н.В. и др. Осложнения, возникшие после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантов при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(3):137–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-137-143>

Complications after reconstructive plastic surgery with the use of breast cancer implants

E.M. Kungurtseva¹, D.A. Ryabchikov², N.V. Chanturia², A.N. Khakimov², T.T. Khaidarov³, E.S. Makarov²

¹State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³IQ Plastique LLC; 20/1 Chasovaya St., Moscow 125315, Russia

Contacts: Ekaterina Mikhailovna Kungurtseva em_kungurtseva@mail.ru

The work is devoted to a review of the most common complications that develop after reconstructive plastic surgery using implants in patients with a history of breast cancer. Possible endogenous and exogenous trigger factors are described. In addition, a special role is assigned to the consideration of preventive measures that help minimize the risk of complications.

Keywords: breast cancer, implant, reconstruction

For citation: Kungurtseva E.M., Ryabchikov D.A., Chanturia N.V. et al. Complications after reconstructive plastic surgery with the use of breast cancer implants. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(3):137–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-3-137-143>

На сегодняшний день, несмотря на наличие высокотехнологичных методов лучевой терапии (ЛТ), эффективных химиопрепаратов для лечения рака молочной железы, основным в лечении данного заболевания остается мастэктомия — удаление молочной железы. Безусловно, оперативное вмешательство сопровождается изменением не только физического состояния, но и психоэмоционального, проявляясь чувством неполноценности, негативными когнитивными установками, депрессией. В связи с этим реконструкция молочной железы все чаще стала применяться, поскольку обеспечивает медицинскую и социальную реабилитацию, а соответственно, улучшает качество жизни пациенток. Однако наряду с косметическим восстановлением нередко возникают осложнения, требующие пристального внимания.

Осложнения, возникающие при реконструктивно-пластических операциях, классифицируются на ранние и поздние [1].

Ранние осложнения чаще проявляются кровотечением, гематомой, серомой, инфекцией, несостоятельностью шва.

Частота встречаемости кровотечения и гематомы, по разным источникам, варьирует. Так, по данным G.P.H. Gui и соавт., у 107 пациенток, среди которых 49 была проведена субмускулярная установка имплантов, а 58 — установка имплантов в сочетании с лоскутом широчайшей мышцы спины, послеоперационные осложнения в виде кровотечения и гематомы были минимальны и составили 1,6 % [2]. В исследовании О.В. Хохловой и соавт. у 10 (7 %) из 142 женщин после реконструкции молочной железы в раннем послеоперационном периоде возникло кровотечение с последующим образованием гематомы и у 13 (9 %) пациенток — в позднем [3]. Вариабельность полученных сведений объясняется особенностью архитектоники сосудов, хода операции, возможным коморбидным фоном, гемостатической терапией и др.

Серома — это скопление серозной жидкости, наиболее частой локализацией которой является нижняя часть молочной железы («мертвое пространство») между мягкими тканями и имплантом. По данным разных авторов, осложнение встречается в 15–85 % случаев [4]. Патогенетически ее формирование связывают с интраоперационным пересечением лимфатических протоков [5], а также непосредственно с самим имплантом, выступающим в роли инородного тела. Важную роль играют и масса тела пациентки, и размер молочной железы ввиду затруднения дренирования [6].

Скопление жидкости доставляет боль и дискомфорт пациентке, способствует присоединению вторичной инфекции, разрастанию рубцовой ткани в области лимфаденэктомии, расхождению краев и некротическим изменениям раны [7]. Именно поэтому активно применяется миопластика как метод превенции

лимфореи. Подшивание кожных лоскутов к большой грудной мышце и передней зубчатой мышце от подмышечной впадины восстанавливает анатомическое крепление кожного лоскута к грудной клетке с латеральной и передней сторон, облитерируя «мертвое пространство» [8].

Согласно современным публикациям, есть мнение о том, что фибриновый клей может снизить объем лимфореи за счет облитерации постмастэктомической полости. В работе J.C. Lee и соавт. отмечено, что после применения фибринового герметика серома образовалась в 9,1 % случаев, в то время как у пациенток, у которых фибриновый клей не использовался, — в 28,1 % [9]. Другие авторы пришли к заключению, что статистически значимой разницы в частоте возникновения серомы нет в сравнительных группах после применения фибринового клея и без его использования. Также известно, что герметик не позволяет облитерировать полость при расхождении и натяжении ее краев, в частности при аксиллярной лимфаденэктомии, поскольку формируется полость треугольной формы под большой грудной мышцей, что приводит к скоплению лимфатической и серозной жидкости в подмышечной области [10]. Соответственно, данный метод облитерации сомнителен в отношении предупреждения серомы.

Наиболее частым осложнением после реконструкции имплантами остается инфекция. По статистике, в среднем до 29 % операций осложняются инфекционным процессом [11]. При этом у 70–80 % пациенток требуется удаление импланта [12]. Среди этиологических агентов зачастую встречаются коагулазонегативные стафилококки (31,3 %), *Enterobacter cloacae* (18,8 %), *Staphylococcus aureus* (18,7 %), *Pseudomonas aeruginosa* (12,5 %), *Enterococcus faecalis* (9,4 %) [13]. Известно, что химиотерапия и ЛТ приводят к цитопении и, как следствие, к снижению иммунной защиты. Это, в свою очередь, является фактором риска для инфицирования. Инфекцию провоцируют и триггеры, связанные с самой операцией. Также бактериальная инфекция способна спровоцировать образование биопленки вокруг импланта. В связи с этим назначение антибактериальной терапии до операции, безусловно, предупреждает в дальнейшем данное осложнение. Помимо этого, повидон-йод эффективен в снижении бактериальной нагрузки. По данным L.M. Ngaage и соавт., применение повидон-йода привело к снижению уровня метициллин-резистентных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [14].

Распространенным поздним осложнением после пластической реконструкции молочной железы является капсульная контрактура (КК). Она представляет собой уплотнение перипротезной капсулы с утолщением фиброзного компонента [15].

В 1976 г. J.L. Vacker выделил 4 степени КК:

- I степень — плотность тканей не изменена. Молочная железа с характерным естественным видом, а установленный эндопротез практически незаметен. Перипротезная капсула тонкая и эластичная, при пальпации неощутима;
- II степень — молочная железа визуально не изменена. При пальпации ощущаются края эндопротеза;
- III степень — молочная железа значительно уплотнена. При пальпации определяются уплотненные контуры эндопротеза;
- IV степень — молочная железа твердая, с явной деформацией и асимметрией [16].

Реактивность окружающих мягких тканей в ответ на имплант и последующее формирование контрактуры зависят от следующих причин:

- интраоперационные причины — инфицирование сформированной полости, повреждение ткани, гематома;
- причины, связанные с имплантом, — вид, тип поверхности, качество;
- причины, связанные с воздействием ЛТ/химиотерапии;
- причины, связанные с пациентом, — склонность к образованию келоидных рубцов, коморбидность, несоблюдение режима [17].

По данным исследования T.C. Hansen и соавт., экспрессия гена *CD90* в фибробластах, который участвует в формировании рубцовой ткани, увеличивается под воздействием радиации и в результате приводит к образованию КК у пациенток, перенесших ЛТ после мастэктомии [18]. T.C. Бересток и соавт. провели сравнительный анализ случаев КК у пациенток с одномоментной и двухэтапной препекторальной реконструкцией в зависимости от срока выполнения ЛТ. КК III–IV степеней чаще наблюдалась после ЛТ. При одномоментной препекторальной реконструкции с ЛТ частота КК составила 9,5 %, без проведения ЛТ — 5,1 %; при двухэтапной реконструкции — 11 и 4,4 % соответственно [19].

Важно отметить, что при установке импланта по типу dual-plane и последующей ЛТ риск формирования КК возрастает, так как подразумевается возникновение фиброза большой грудной мышцы [20]. Э.А. Байчоров и соавт. представили сравнительную оценку частоты КК после подкожной и кожесохраняющей мастэктомии с реконструктивным этапом. В исследовании участвовала 91 пациентка: 49 была выполнена установка импланта dual-plane, 42 — препекторальная реконструкция. Через $49,6 \pm 2,26$ мес наблюдения у 22,7 % женщин после реконструкции ацеллюлярным дермальным матриксом (АДМ) и у 10,2 % после реконструкции синтетическим имплантом в группе dual-plane; у 18,5 % после реконструкции АДМ и 7,2 % после реконструкции синтетическим имплантом в препекто-

ральной группе сформировалась КК II–III степеней. Полученные данные указывают на высокий риск развития осложнения ввиду повреждения большой грудной мышцы при технике dual-plane [21].

Широко обсуждается и влияние вида импланта как одного из факторов образования КК. Считается, что полиуретановое покрытие за счет своей трехмерной структуры встраивается в окружающие ткани, тем самым способствует образованию перипротезной капсулы. Ввиду моделирования капсулы нивелируются ротация и смещение импланта, что в дальнейшем минимизирует вероятность развития осложнений. А.Д. Зикирходжаев и соавт. представили результаты реконструкции полиуретановыми эндопротезами у 132 пациенток. Проведя многофакторный дисперсионный анализ, авторы выяснили, что частота образования КК при использовании полиуретановых имплантов ниже, чем при работе с текстурированными [22].

В исследовании P. Montemurro сравнил частоту осложнений, возникающих после реконструкции молочной железы имплантами POLYTECH MESMO и Motiva Ergonomix. В анализ были включены данные 329 пациенток: 185 (56,2 %) была проведена реконструкция имплантами POLYTECH MESMO, а 144 (43,8 %) — имплантами Motiva Ergonomix. У 42 (12,8 %) женщин, в том числе у 26 после реконструкции имплантом Motiva Ergonomix, возникло хотя бы одно осложнение. Наиболее часто встречающимся было смещение (вращение, высокое положение и опускание импланта): как минимум 1 из этих 3 осложнений развилось у 22 пациенток. Выяснено, что репозиция чаще регистрировалась среди тех, кому была выполнена операция имплантом Motiva Ergonomix (15 случаев против 7 случаев; $p = 0,025$). Автор акцентирует внимание на преимуществе импланта POLYTECH MESMO за счет меньшей вероятности развития послеоперационных осложнений [23]. Однако существует и другое мнение.

Так, N. Stepic считает, что эти показатели не являются релевантными ввиду отсутствия долгосрочных клинических результатов, основанных на фактических данных, которые позволят более точно определить частоту осложнений. Также автор уделяет внимание тому, что в публикации не рассмотрены проблемы с репозицией импланта POLYTECH MESMO — вращение и высокая посадка, которых у Motiva Ergonomix не было. Не взяты в расчет и такие осложнения, как КК, разрыв эндопротеза, анопластическая крупноклеточная лимфома, связанная с грудным имплантом, которые позволят более точно оценить преимущества и недостатки. Кроме того, N. Stepic привел данные собственного наблюдения, согласно которым смещение после реконструкции имплантами POLYTECH MESMO регистрируется чаще (5,8 (4,4–7,1) %), чем после реконструкции имплантами Motiva Ergonomix (0,8 (0,2–1,2) %) [24]. Таким образом, необходимо

учитывать данные других исследований, чтобы достоверно спрогнозировать вероятность риска развития осложнений после реконструктивно-пластической операции имплантами POLYTECH MESMO или Motiva Ergonomix.

Сетки или сетчатые импланты также могут служить пусковым агентом для КК. Аллогенные материалы бывают биологическими, в основе которых ткань животного – АДМ, и синтетическими. Оба варианта предназначены для укрытия импланта в случае тканевого дефицита. По данным исследований, АДМ нарушает взаимодействие клеток тканей и медиаторов воспаления, окружающих эндопротез с поверхностью импланта, а также препятствует сокращению капсульной ткани [25]. R.D. Wagner и соавт. показали, что частота КК с использованием АДМ для пациенток с препекторальным размещением эндопротеза составляет 2,3 %, без АДМ и любого дополнительного покрытия – 12,4 % [26].

Стоит отметить, что такое осложнение, как протрузия (рис. 1), может проявиться как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Согласно данным многоцентрового исследования, проведенного в 2017 г., в которое вошли 79 пациенток после одномоментной препекторальной реконструкции с дополнительным укрытием эндопротеза, частота встречаемости потери импланта вследствие протрузии составила 2 % [27]. В свою очередь, основным этиологическим фактором, встречающимся в раннем послеоперационном периоде, является воспалительный процесс в области постоперационного шва, а в позднем – недостаток



Рис. 1. Протрузия импланта

Fig. 1. Implant protrusion

толщины подкожной жировой клетчатки и повышенное давление, оказываемое эндопротезом на кожный чехол [28].

Существует мнение о том, что ингибиторы лейкотриеновых рецепторов могут профилактировать образование контрактуры ввиду снижения воспалительного процесса. Y. Wang и соавт. провели метаанализ, включивший 5 исследований, в которых было выполнено 1710 операций по имплантации протезов молочной железы. Авторы пришли к выводу, что монтелукаст и зафирлукаст положительно влияют на лечение и предупреждают развитие КК [29].

Следует отметить, что обусловить и усугубить осложнения могут соматические особенности организма пациентки, ее образ жизни и сопутствующие заболевания.

Курение оказывает негативное воздействие на послеоперационный этап восстановления. Никотин ослабляет репаративную клеточную реакцию за счет влияния на аэробный метаболизм, что приводит к замедлению заживления раны [30]. Отмечается также, что табакокурение увеличивает риск некроза кожи, инфекции и даже потери импланта [31].

E. Mills и соавт. провели систематический обзор, в ходе которого было проанализировано 177 статей. Результаты показали, что отказ от курения способствовал более быстрому восстановлению микроциркуляции тканей и частичному возврату воспалительных свойств клеток в течение месяца. Также известно, что при отказе от курения за 4 нед до оперативного вмешательства значительно снижается риск послеоперационных осложнений [32]. Соответственно, оставив эту вредную привычку, можно минимизировать ряд нежелательных последствий в дальнейшем.

Избыточная масса тела не только затрудняет ход операции, но и отягощает процесс восстановления. Согласно данным литературы, среди больных с индексом массы тела более 30 кг/м² наиболее часто развиваются местные осложнения в виде лимфореи, расхождения швов, гематомы, раневой инфекции [33]. Нередко наблюдаются и некротические изменения (рис. 2). Добиться желаемого косметического эффекта также затруднительно при наличии у пациенток ожирения.

Бесспорно, полиморбидный фон также осложняет процесс лечения. Результаты недавних исследований доказывают, что сахарный диабет (СД) повышает риск осложнений при заживлении ран у пациенток, перенесших реконструкцию с использованием имплантов. Так, A. Hart и соавт. представили результаты сравнения частоты осложнений, возникших в течение 60 дней после операции у пациенток с СД и без него при использовании как аутогенных, так и неаутогенных материалов для реконструкции. После операции с реконструкцией имплантами у пациенток с СД значительно



Рис. 2. Некроз сосково-ареолярного комплекса

Fig. 2. Necrosis of the nipple-areolar complex

чаще наблюдалась задержка заживления ран (22,2 % против 9,7 %; $p = 0,04$). При этом среди пациенток с СД, которым была проведена реконструкция с ис-

пользованием аутотрансплантата, этого не наблюдалось (7,4 % против 6,6 %; $p = 0,70$) [34].

Вследствие микро- и макроангиопатии, инсулиновой недостаточности, снижения иммунного ответа замедляются регенераторные процессы: «склеивание» краев раны происходит медленно, затрудняется образование соединительнотканного рубца, увеличивается риск возникновения серомы и инфицирования. Таким образом, данная патология может служить предиктором послеоперационных осложнений.

Подытожив, можно сделать вывод, что основными осложнениями после реконструкции имплантами молочной железы являются гематома, кровотечение, инфицирование, серома и КК. При этом на течение послеоперационного периода влияют не только техника оперативного вмешательства, но и сочетанная ЛТ. Немаловажным является и наличие сопутствующих заболеваний, которые также могут негативно воздействовать на эффективность терапии, эстетический результат после пластической реконструкции. Поэтому необходим индивидуальный подход к каждой пациентке и следует учитывать возможные риски, преимущества и недостатки методики операции, чтобы избежать возможных осложнений в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петровский Д.А., Васильев А.А., Рыбачков В.В., Ларичев А.Б. Осложнения реконструктивно-пластических операций на молочной железе. Современные проблемы науки и образования 2012;(4):74. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6902>
Petrovskiy D.A., Vasilev A.A., Rybachkov V.V., Larichev A.B. Complications of reconstructive-plastic operations on the breast. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2012;(4):74. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6902> (In Russ.).
- Gui G.P.H., Tan S.M., Faliakou E.C. et al. Immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical permanent expander implants: a prospective analysis of outcome and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(1):125–38. DOI: 10.1097/01.PRS.0000037752.95854.41
- Хохлова О.В., Пржедецкий Ю.В., Захарова Н.А. и др. Осложнения кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной аллопластикой у больных раком молочной железы. Современные проблемы науки и образования 2015;(5):149.
Khokhlova O.V., Przhedetsky Yu.V., Zakharova N.A. et al. Complications of skin-preserving mastectomy with simultaneous alloplasty in breast cancer patients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2015;(5):149. (In Russ.).
- Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Клинический случай лечения длительной лимфорреи, возникшей после радикальной мастэктомии. Поволжский онкологический вестник 2015;(3):67–72.
Ivashkov V.Yu., Sobolevskii V.A. Case report: treatment of long persistent limforreya after radical mastectomy. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik = Volga Region Oncology Bulletin* 2015;3:67–72. (In Russ.).
- Музыкаев В.В. Патент № 2823462 С1. Российская Федерация, МПК А61М 31/00, А61К 33/18, А61М 27/00. Способ консервативной терапии сером в раннем и позднем послеоперационных периодах на молочной железе: № 2023133310; заявл. 14.12.2023; опубл. 23.07.2024.
Muzyakov V.V. Patent No. 2823462 C1. Russian Federation, МПК А61М 31/00, А61К 33/18, А61М 27/00. Method for conservative treatment of seromas in the early and late postoperative periods on the mammary gland: No. 2023133310; declared 14.12.2023; published 23.07.2024. (In Russ.).
- Ozturk C.N., Ozturk C., Magner W.J. et al. Seroma after breast reconstruction with tissue expanders: outcomes and management. *Ann Plast Surg* 2023;91(3):331–6. DOI: 10.1097/SAP.0000000000003573
- Камалетдинов И.Ф., Исмагилов А.Х., Мизипова Г.И. Возможности профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции (обзор литературы). Вопросы онкологии 2020;66(6):625–9.
DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-625-629
Kamaletdinov I.F., Ismagilov A.Kh., Mizipova G.I. Possibilities for preventing seroma formation after axillary lymphatic dissection (literature review). *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2020;66(6):625–9. (In Russ.).
DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-625-629
- Elbalsly M., Fayed A.M., Hagag M.G. Axillary space obliteration – an effective technique in reducing seroma formation after mastectomy and axillary dissection. *Adv Breast Cancer Res* 2018;7:23–32.

9. Lee J.C., Teitelbaum J., Shajan J.K. et al. The effect of fibrin sealant on the prevention of seroma formation after postbariatric abdominoplasty. *Canad J Plastic Surg* 2012;20(3):178–80. DOI: 10.1177/229255031202000317
10. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Мизипова Г.И. Объективная оценка эффективности методов интраоперационной профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции. *Вопросы онкологии* 2022;68(3):342–7. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-342-347
Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F., Mizipova G.I. Objective evaluation of intraoperative prevention methods for seroma formation after axillary lymphatic dissection. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2022;68(3):342–7. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-342-347
11. Phillips B.T., Bishawi M., Dagum A.B. et al. A systematic review of antibiotic use and infection in breast reconstruction: what is the evidence? *Plast Reconstr Surg* 2013;131(1):1–13. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182729c39
12. Seng P., Bayle S., Alliez A. et al. The microbial epidemiology of breast implant infections in a regional referral centre for plastic and reconstructive surgery in the south of France. *Int J Infect Dis* 2015;35:62–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.04.010
13. Szymankiewicz M., Nowikiewicz T., Biedka M. Significance of infections in implant loss after breast reconstruction in the course of breast cancer treatment. *Pol J Microbiol* 2019;68(3):343–51. DOI: 10.33073/pjm-2019-037
14. Ngaage L.M., Elegbede A., Brao K. et al. The efficacy of breast implant irrigant solutions: a comparative analysis using an *in vitro* model. *Plast Reconstr Surg* 2020;146(2):301–8. DOI: 10.1097/prs.0000000000007028
15. Петросянц С.В., Иванов Д.В. Капсульная контрактура после выполнения реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. *Исследования и практика в медицине* 2024;11(4):111–26. DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-4-9.
Petrosyants S.V., Ivanov D.V. Capsular contracture after performing reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2024;11(4):111–26. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-4-9
16. Baker J.L., Bartels R.J., Douglas W.M. Closed compression techniques for rupturing a contracted capsule around a breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1976;58:137–41.
17. Рябчиков Д.А., Петровский А.В. Рак молочной железы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 400 с.
Ryabchikov D.A., Petrovsky A.V. Breast cancer: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 400 p. (In Russ.).
18. Hansen T.C., Woeller C.F., Lacy S.H. et al. Thy1 (CD90) expression is elevated in radiation-induced periprosthetic capsular contracture: implication for novel therapeutics. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(2):316–26. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003542
19. Бересток Т.С., Зирияходжаев А.Д., Ермошенкова М.В. и др. Осложнения после одномоментной одноэтапной и двухэтапной реконструкции имплантатами у больных раком молочной железы при проведении комбинированного/комплексного лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2023;12(3):54–61. DOI: 10.17116/onkolog20231203154
Berestok T.S., Zikiryakhodzaev A.D., Ermoshchenkova M.V. et al. Complications after simultaneous one-stage and two-stage reconstruction with implants in patients with breast cancer during combined/combination treatment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2023;12(3):54–61. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20231203154
20. Sinnott C.J., Persing S.M., Pronovost M. et al. Impact of postmastectomy radiation therapy in prepectoral *versus* subpectoral implant-based breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2018;2(10):2899–908. DOI: 10.1245/s10434-018-6602-7
21. Байчоров Э.А., Зирияходжаев А.Д., Исмагилов А.Х. и др. Сравнительный анализ качества жизни, связанного со здоровьем пациентов с раком молочной железы после одномоментной префекторальной реконструкции. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина* 2022;(2):25–32. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202202125
Baichorov E.A., Zikiryakhodzaev A.D., Ismagilov A.Kh. et al. Comparative analysis of the quality of life related to the health of breast cancer patients after simultaneous prepectoral reconstruction. *Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina = Plastic Surgery and Aesthetic Medicine* 2022;(2):25–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia202202125
22. Зирияходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры. *Вопросы онкологии* 2019;(3):374–85. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-3-374-385.3
Zikiryakhodzaev A.D., Shirokikh I.M., Ablitsova N.V. et al. Simultaneous breast reconstruction and postoperative radiation therapy: development of capsular structure. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;(3):374–85. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-3-374-385.3
23. Montemurro P. Comparison of POLYTECH MESMO and Motiva Ergonomix breast implants with focus on displacement issues: a single surgeon's experience with 329 patients. *Aesthet Surg J* 2024;44(9):948–56. DOI: 10.1093/asj/sjae071
24. Stepic N. Importance of adapting the surgical technique to the characteristics of the breast implant surface type. *Aesthet Surg J* 2024;44(12):934–35. DOI: 10.1093/asj/sjae189
25. Lardi A.M., Ho-Asjoe M., Junge K. et al. Capsular contracture in implant based breast reconstruction – the effect of porcine acellular dermal matrix. *Gland Surg* 2017;6(1):49–56. DOI: 10.21037/gs.2017.01.02
26. Wagner R.D., Braun T.L., Zhu H. et al. A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction. *J Plastic Reconstr Aesthet Surg* 2019;72(7):1051–9. DOI: 10.1016/j.bjps.2019.04.005
27. Chen W., Lv X., Xu X. et al. Meta-analysis for psychological impact of breast reconstruction in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2018;25:464–9. DOI: 10.1007/s12282-018-0846-8
28. Власова М.Ю., Зирияходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Осложнения после одномоментной префекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(4):12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20
Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzaev A.D., Reshetov I.V. et al. Complications after simultaneous prepectoral breast reconstruction using polyurethane-coated implants in patients with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2020;16(4):12–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20
29. Wang Y., Tian J., Liu J. Suppressive effect of leukotriene antagonists on capsular contracture in patients who underwent breast surgery with prosthesis: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2020;145(4):901–11. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006629
30. Хомиди У.И., Власова М.Ю., Сарибекян Э.К. и др. Отсроченные эстетические результаты реконструктивных операций с эндопротезированием, выполненных по поводу рака молочной железы. *Современная онкология* 2025;27(1):26–31. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.202905
Khomidi U.I., Vlasova M.Yu., Saribekyan E.K. et al. Delayed aesthetic results of reconstructive surgeries with endoprosthesis performed for breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2025;27(1):26–31. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2025.1.202905
31. Ehrl D., Heidekrueger P.I., Haas E.M. et al. Does cigarette smoking harm microsurgical free flap reconstruction? *J Reconstr Microsurg* 2018;34(7):492–8. DOI: 10.1055/s-0038-1639377

32. Mills E., Eyawo O., Lockhart I. et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2011;124(2):144–54. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.09.013
33. Goel V., Shukla S., Raju K. et al. Revisiting Y-shaped closure technique to prevent the dog ear formation in women undergoing mastectomy. *Indian J Surg Oncol* 2018;10(1):95–7. DOI: 10.1007/s13193-018-0848-1
34. Hart A., Funderburk C.D., Chu C.K. et al. The impact of diabetes mellitus on wound healing in breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2017;78(3):260–3. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000881

Вклад авторов

Е.М. Кунгурцева, Н.В. Чантурия: сбор и анализ полученных данных, написание статьи;
Д.А. Рябчиков: редактирование статьи;
А.Н. Хакимов, Е.С. Макаров: сбор и анализ полученных данных;
Т.Т. Хайдаров: разработка концепции и дизайна работы.

Authors' contributions

E.M. Kungurtseva, N.V. Chanturia: data collection and analysis, article writing;
D.A. Ryabchikov: article editing;
A.N. Khakimov, E.S. Makarov: data collection and analysis;
T.T. Khaidarov: concept and design of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.М. Кунгурцева / E.M. Kungurtseva: <https://orcid.org/0009-0001-9350-8107>
Д.А. Рябчиков / D.A. Ryabchikov: <https://orcid.org/0000-0003-2670-2361>
Н.В. Чантурия / N.V. Chanturia: <https://orcid.org/0000-0001-7903-6417>
А.Н. Хакимов / A.N. Khakimov: <https://orcid.org/0009-0000-9663-0338>
Т.Т. Хайдаров / T.T. Khaidarov: <https://orcid.org/0009-0004-6934-946X>
Е.С. Макаров / E.S. Makarov: <https://orcid.org/0000-0002-0670-2770>

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.

