

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Разработка прогностической
модели для рака молочной
железы I стадии*

*Циркулирующие опухолевые
клетки при раке молочной
железы: клинико-молекулярные
параллели*

*Важные особенности больных
раком шейки матки
и возможности иммунотерапии*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

2

2021 / том 17

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 .

2^{Том 17}
'21

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru

Редактор А.В. Лукина
Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных*

*технологий и массовых коммуникаций
ПИ №ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы»
обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2021. Том 17. № 2. 1–112

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Летягин Виктор Павлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 клинической онкологической диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

Новиков Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), Евразийской федерации онкологии (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)

Родинон 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)

Тюлядин 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)

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Урманчеева Адель Федоровна, д.м.н., профессора, 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

2^{VOL.17}
'21

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Editor A.V. Lukina
Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Gjncharuk
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,*

*and Mass Media (PI No. FS 77-36991
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholy Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholy Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2021.
Volume 17. No. 2. 1–112

© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

MAMMOLOGY**EDITOR-IN-CHIEF**

Letyagin Viktor P., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Chief Scientific Officer of the Surgical Department of Mammary Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Novikov Sergey N., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiotherapy, Head of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), the Eurasian Federation of Oncology (EAF0), and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (Saint Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня»;
 - клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
 - справочники для специалистов.
-
- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно —
для смартфонов и планшетов
iOS и Android.



СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Х. Исмагилов, А.С. Ванесян, Д.Р. Хузина*
Разработка прогностической модели для рака молочной железы I стадии. 14
- А.В. Зюзюкина, М.О. Ватрушкина, Т.Н. Замай, О.С. Коловская, Г.С. Замай, А.С. Кичкайло, Р.А. Зуков*
Циркулирующие опухолевые клетки при раке молочной железы: клиничко-молекулярные параллели 23
- А.Г. Манихас, Д.С. Пасекова*
Консервативное лечение пожилых пациенток (старше 65 лет) с ранним гормонозависимым раком молочной железы 32
- А.Х. Исмагилов, В.Е. Карасев*
Осложнения раннего послеоперационного периода у пациенток с раком молочной железы после различных вариантов хирургического лечения. 39

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- И.В. Высоцкая, И.А. Гладилина, В.Ю. Кирсанов, Н.В. Понедельникова, Е.А. Ким, В.Е. Пономарев*
Поражения молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом 46
- И.В. Колядина*
Рибоциклиб в лечении больных HR+ HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики 58

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.Д. Зикирходжаев, Э.К. Сарибекян, Е.А. Рассказова, Д.Р. Ортабаева, Д.Ф. Омарова, С.П. Прокопенко, Н.С. Гоева*
Кистозная лимфангиома молочной железы: первый случай в отечественной практике 68
- А.В. Парнас, А.И. Пронин, В.С. Ильяков, Н.А. Мещерякова, З.Х. Камолова, Д.И. Невзоров*
Возможности ПЭТ/КТ с 18F-фторэстрадиолом в дифференциальной диагностике эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы: описание клинических случаев 75

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- К.В. Сафронова, А.С. Артемьева, Е.А. Ульрих, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева*
Стекловидноклеточные карциномы шейки матки 81

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.Э. Протасова, В.А. Лященко*
Социально-демографические и клиничко-морфологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки 93

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Ю.М. Трушук*
Клинический случай рака эндометрия у пациентки с полным удвоением матки и шейки матки 100
- А.В. Тарасова, К.А. Ганина, М.А. Мешкова, Ю.В. Соловьева, Е.Е. Иванова, Л.Н. Акимов*
Современные возможности применения иммунотерапии в лечении рака шейки матки . . . 104

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- A. Kh. Ismagilov, A. S. Vanesyan, D. R. Khuzina*
Development of the predictive model for I stage breast cancer 14
- A. V. Zyuzukina, M. O. Vatrushkina, T. N. Zamay, O. S. Kolovskaya, G. S. Zamay, A. S. Kichkailo, R. A. Zukov*
Circulating tumor cells in breast cancer: clinical and molecular parallels. 23
- A. G. Manikhas, D. S. Pasekova*
Conservative treatment of early hormone-dependent breast cancer in elderly patients (65 years and older). 32
- A. Kh. Ismagilov, V. E. Karasev*
Early postoperative complications in patients operated on for breast cancer using different surgical techniques 39

REVIEWS

- I. V. Vysotskaya, I. A. Gladilina, V. Yu. Kirsanov, N. V. Ponedelnikova, E. A. Kim, V. E. Ponomarev*
Lesions of the breast with uncertain malignant potential 46
- I. V. Kolyadina*
Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice 58

CLINICAL CASE

- A. D. Zikiryahodzhaev, E. K. Saribekyan, E. A. Rasskazova, D. R. Ortabaeva, D. F. Omarova, S. P. Prokopenko, N. S. Goeva*
Cystic lymphangioma of the breast. First case in Russian clinical practice. 68
- A. V. Parnas, A. I. Pronin, V. S. Ilyakov, N. A. Meshcheryakova, Z. Kh. Kamolova, D. I. Nevzorov*
Utility of ¹⁸F-fluoroestradiol PET/CT in the differential diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: case series. 75

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- K. V. Safronova, A. S. Artemieva, E. A. Ulrikh, I. V. Berlev, A. F. Urmancheeva*
Glassy cell carcinoma of cervix 81

REVIEWS

- A. E. Protasova, V. A. Lyashchenko*
Sociodemographic and clinical characteristics of patients with advanced forms of invasive cervical cancer and morphological features of their tumors. 93

CLINICAL CASE

- A. L. Chernyshova, L. A. Kolomiets, Yu. M. Truschuk*
Clinical case of endometrial cancer in a patient with complete doubling of the uterus and cervix 100
- A. V. Tarasova, K. A. Ganina, M. A. Meshkova, Yu. V. Solovyeva, E. E. Ivanova*
Modern possibilities of using immunotherapy in the treatment of cervical cancer 104

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22



Разработка прогностической модели для рака молочной железы I стадии

А.Х. Исмагилов¹, А.С. Ванесян², Д.Р. Хузина³

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

²Клиника «Креу Бланка»; Испания, 08034 Барселона, ул. Джозеп Виченц Фуа, 71;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29

Контакты: Анна Спартаковна Ванесян anna_vanesyan@yahoo.com

Цель работы – разработка прогностической модели на основании бинарной регрессии с целью определения вероятности прогрессирования рака молочной железы I клинической стадии.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных 385 больных раком молочной железы стадии T1N0M0. Минимальный период наблюдения за пациентами составил 120 мес, максимальный – 256 мес, средний – 191 ± 36 мес (16 ± 3 года). При помощи прямого пошагового отбора (бинарная регрессия) были отобраны наиболее значимые прогностические факторы, на основании которых построена прогностическая модель «Алгоритм оценки риска рецидивирования карциномы молочной железы».

Результаты. За исследуемый период рецидив рака молочной железы I стадии был зарегистрирован у 67 пациенток, что составило 17,4 % от общей когорты. Путем бинарной регрессии были отобраны 5 прогностических факторов: степень дифференцировки опухоли, гистологический тип, экспрессия эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессия HER2/неу и амплификация Ki-67. Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру и пропорциональных рисков Кокса показал влияние каждого из отобранных факторов на безрецидивную выживаемость. Сравнительный анализ с другими существующими моделями продемонстрировал, что разработанная нами прогностическая модель уступает Adjuvant!Online только в плане чувствительности (85 % против 95 %), но при этом превосходит по специфичности (58 % против 38 %), PPV (69 % против 63 %) и AUC (84 % против 70 %).

Выводы. При раке молочной железы I стадии наиболее значимыми прогностическими факторами, влияющими на частоту рецидивирования, являются степень дифференцировки опухоли, гистологический тип, экспрессия эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессия HER2/неу и амплификация Ki-67. Алгоритм оценки риска рецидивирования карциномы молочной железы I клинической стадии способен с чувствительностью 84 % и специфичностью 58 % ($p < 0,05$) прогнозировать риск прогрессирования опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностическая модель, риск рецидивирования рака

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хузина Д.Р. Разработка прогностической модели для рака молочной железы I стадии. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):14–22. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22.

Development of the predictive model for I stage breast cancer

A. Kh. Ismagilov¹, A. S. Vanesyan², D. R. Khuzina³

¹Kazan State Medical Academy – branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Healthcare Russia; 29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Russia;

²Clinic «Creu Blanca»; 71 Josep Vicens Foix St., Barcelona 08034, Spain;

³Tatarstan Regional Clinical Cancer Center; 29 Sibirskiy trakt, Kazan 420029, Russia

Contacts: Anna Spartakovna Vanesyan anna_vanesyan@yahoo.com

Objective: development of a predictive model based on binary regression to determine the likelihood of progression of I stage breast cancer.

Materials and methods. A retrospective analysis of data of 385 patients with T1N0M0 stage breast cancer was performed. The minimum follow-up period was 120 months and the maximum made 256 months, with an average follow-up

of 191 ± 36 months (16 ± 3 years). Using a forward stepwise selection (binary regression), the most important prognostic factors were selected, on the basis of which the predictive model "Risk Assessment Algorithm for Recurrence of Breast Carcinoma" was constructed.

Results. During the study period, recurrence of stage I breast cancer was reported in 67 patients, representing 17.4 % of the total cohort. Five prognostic factors were selected by binary regression: grade, histological type, estrogen receptor expression, HER2/neu overexpression and Ki-67 amplification. Kaplan–Meier analysis and Cox proportional hazards method demonstrated the influence of each of the selected factors on disease-free survival. Comparative analysis with other existing models showed that our prognostic model is inferior to Adjuvant! Online in terms of sensitivity (85 % versus 95 %). However, it is superior in specificity (58 % versus 38 %), PPV (69 % versus 63 %) and AUC (84 % versus 70 %).

Conclusions. In I stage breast cancer, factors such as grade, histological type, estrogen receptor expression, HER2/neu overexpression and Ki-67 amplification are the most significant predictive factors influencing recurrence rates. The algorithm for assessing the risk of recurrence of stage I breast cancer can predict the risk of tumour progression with a sensitivity of 84 % and a specificity of 58 % ($p < 0.05$).

Key words: breast cancer, predictive model, risk of recurrence

For citation: Ismagilov A. Kh., Vanesyan A. S., Khuzina D. R. Development of the predictive model for I stage breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22.

Введение

Несмотря на достижения в области диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) в течение последних 2 десятилетий, примерно у 1/3 пациенток наблюдается прогрессирующее заболевание. Ключом к пониманию данной проблемы, безусловно, является открытие молекулярных подтипов и различных патологических поведенческих линий рака в зависимости от генетического профиля и дополнительных иммуногистохимических характеристик [1, 2].

В соответствии с консенсусом Санкт-Галлена системная терапия РМЖ должна базироваться на вышеуказанных молекулярных подтипах [3]. Следовательно, с одной стороны, план системного лечения пациенток с ранними стадиями РМЖ в настоящее время основывается на молекулярном подтипе опухоли, а с другой стороны, мультигенные анализы выполняются в небольшом количестве больниц во всем мире, а путем иммуногистохимического анализа не всегда удается точно реконструировать тот или иной молекулярный подтип. Это еще раз подчеркивает необходимость дальнейшего поиска прогностических факторов и разработки сложных многофункциональных алгоритмов, учитывающих все характеристики опухоли.

Целью настоящего исследования была разработка прогностической модели на основании бинарной регрессии с целью определения вероятности прогрессирования РМЖ I клинической стадии.

Материалы и методы

Клиническая характеристика пациенток. Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе результатов комплексного лечения РМЖ I клинической стадии на базе отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан г. Казани за период 1998–2008 гг. Далее за пациентками

наблюдали до 2019 г. включительно. Были исследованы данные 385 больных. Минимальный период наблюдения за пациентками составил 120 мес, максимальный – 256 мес, средний – 191 ± 36 мес (16 ± 3 года). Критерием включения в исследование служил РМЖ I стадии без наличия метастазов в региональных лимфатических узлах, критериями исключения – мужской пол, наличие мультицентрических очагов или синхронного рака.

Статистический анализ. Для оценки воздействия отдельных факторов на безрецидивную выживаемость были построены кривые Каплана–Мейера (*log-rank-тест*). Для оценки влияния прогностических факторов на безрецидивную выживаемость в совокупности применялась модель пропорциональных рисков Кокса, для статистической обработки – программные пакеты SPSS 16.0 (США) и Epi Info 7 (США). Таблица MS Excel была импортирована в указанные программы для последующего анализа. Признаком достоверности был принят двухсторонний $p = 0,05$.

Результаты

Базовые характеристики пациенток приведены в табл. 1. За исследуемый период рецидив РМЖ I стадии был зарегистрирован у 67 пациенток, что составило 17,4 % от общей когорты.

При изучении данных таблицы видно, что статистически достоверная разница ($p < 0,05$) обнаружена по опухолевому фактору, степени дифференцировки, гистологическому типу, экспрессии эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессии HER2/neu, амплификации Ki-67.

Для создания прогностической модели в рамках настоящего исследования мы выполнили анализ бинарной логистической регрессии. В качестве исследуемой переменной мы выбрали частоту рецидивирования, а в качестве зависимых переменных – переменные, указанные в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациенток с раком молочной железы I стадии

Table 1. Clinical and pathological characteristics of patients with stage I breast cancer

Показатель Parameter	Пациентки с рецидивами (n = 67) Patients with relapse (n = 67)	Пациентки без рецидивов (n = 318) Patients with no relapse (n = 318)	p
Возраст, лет Age, years	53,4 ± 9,7	52,9 ± 11,5	0,19
Туморальный фактор, n (%): Tumor, n (%):			
Tis (DCIS)	0	8 (2,5)	0,008
Tis (Paget)	0	4 (1,26)	
T1mi	0	1 (0,31)	
T1a	1 (1,5)	13 (4,1)	
T1b	8 (11,9)	78 (24,5)	
T1c	58 (86,6)	214 (67,3)	
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%):			
G ₁	11 (16,4)	101 (31,8)	
G ₂	19 (28,4)	161 (50,6)	
G ₃	37 (55,2)	56 (17,6)	
Гистотип, n (%): Histological type, n (%):			
Tis	0	10 (3,1)	0,00001
апокринный рак apocrine cancer	2 (3,0)	3 (0,94)	
инфильтрирующий протоковый рак без дополнительных указаний invasive ductal carcinoma of no special type	7 (10,5)	109 (34,3)	
инфильтрирующий дольковый рак без дополнительных указаний invasive lobular carcinoma of no special type	42 (63,0)	97 (30,5)	
тубулярный tubular	4 (6,0)	20 (6,3)	
муцинозный mucinous	2 (3,0)	15 (4,72)	
комедокарцинома comedocarcinoma	2 (3,0)	25 (7,86)	
криброзный cribriform	0	5 (1,57)	
медулярный medullary	0	21 (6,6)	
метапластический metaplastic	2 (3,0)	1 (0,31)	
нейроэндокринный neuroendocrine	0	4 (1,26)	
цистаденокарцинома cystadenocarcinoma	0	8 (2,52)	

Статус ЭР, n (%): Status of ER, n (%):			0,000006
ЭР–	30 (44,8)	55 (17,3)	
ЭР+	37 (55,2)	263 (82,7)	
Статус ПР, n (%): Status of PR, n (%):			0,08
ПР–	35 (52,2)	126 (39,6)	
ПР+	32 (47,8)	192 (60,4)	
Статус HER2/neu, n (%): HER2/neu status, n (%):			0,003
HER2/neu–	44 (65,7)	274 (86,2)	
HER2/neu+	23 (34,3)	44 (13,8)	
Ki-67, %	41,2 ± 21,6	33,7 ± 21,9	0,01
Индекс массы тела Body mass index	27,6 ± 4,7	28,5 ± 4,7	0,13
Молекулярный подтип, n (%): Molecular subtype, n (%):			0,07
люминальный А luminal A	23 (34,3)	125 (39,3)	
люминальный В luminal B	18 (26,9)	85 (26,7)	
HER2/neu-положительный HER2/neu-positive	14 (20,9)	85 (26,7)	
базальный basal	12 (17,9)	23 (7,2)	
Локализация опухоли, n (%): Tumor location, n (%):			0,9
латеральная lateral	23 (34,3)	120 (37,7)	
медиальная medial	18 (26,9)	89 (28,0)	
неуточненная unknown	17 (25,4)	69 (21,7)	
центральная central	9 (13,4)	40 (12,6)	

Примечание. ЭР – эстрогеновые рецепторы; ПР – прогестероновые рецепторы.

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

В результате прямого пошагового отбора в окончательную модель вошли 5 переменных: степень дифференцировки (grade), гистологический тип, экспрессия эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессия HER2/neu и амплификация Ki-67. В табл. 2 приведен последний шаг отбора.

При изучении таблицы следует обратить особое внимание на отношение шансов, которое указывает, насколько каждый фактор по отдельности может увеличить риск рецидивирования в данном случае. Вероятность наступления события для определенного

Таблица 2. Переменные, которые вошли в окончательное уравнение при бинарной логистической регрессии
Table 2. Variables included in the final analysis (binary logistic regression)

Переменная Variable	B	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for odds ratio	
				Нижний Lower	Верхний Upper
Степень дифференцировки: Differentiation grade: G ₁ G ₂ G ₃	-1,6 -1,86 1*	0 0 -	0,202 0,156 -	0,084 0,073 -	0,486 0,332 -
Статус ЭР: Status of ER: ЭР+ ER+ ЭР- ER-	1* 1,204	- 0,001	- 3,33	- 1,68	- 6,61
Гистологический тип: Histological type: тубулярный tubular комедон comedo- carcinoma цистадено- карцинома cystadeno- carcinoma инфильтративный протоковый и дольковый invasive ductal and lobular инфильтративный протоковый invasive ductal дольковый lobular медулярный medullary муцинозный mucinous другое other	1* 0,9 -18,9 23,7 0,8 -1,3 -18,7 0,1 0,6	- 0,355 0,999 0,999 0,209 0,087 0,998 0,919 0,516	- 0,4 0 1,9 2,19 0,28 0 1,11 1,77	- 0,06 0 0 0,64 0,065 0 0,15 0,32	- 2,76 - -7,49 1,206 -8,11 9,88 - -
Статус HER2/neu: HER2/neu status: HER2/neu- HER2/neu+	1* -40,1	- 0	- 0,987	- 0,942	- 0,995
Ki-67	0,002	0,011	1,020	1,002	1,024
Константа Constant	-0,99	0,124	0,37	-	-

Примечание. ЭР – эстрогеновые рецепторы. *Референсная величина.

Note. ER – estrogen receptors. *Reference value.

случая рассчитывается по формуле (логистическая функция):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где переменная z является мерой полного вклада всех независимых переменных, используемых в модели, и известна как logit.

$$z = b_1xX_1 + b_2xX_2 + \dots b_nxX_n + a,$$

где X₁ – значения независимых переменных, b₁ – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии (см. табл. 2), а – константа.

Мы решили назвать нашу модель на основании 3 прогностических факторов акронимом «АРРКА-МЖ» («Алгоритм оценки риска рецидивирования карциномы молочной железы») для удобства дальнейшего использования в научной литературе.

С целью оценки прогностической силы «АРРКА-МЖ» мы построили ROC-кривую (receiver-operator characteristic curve – кривая операционных характеристик приемника) (рис. 1), при изучении которой становится очевидно, что модель обладает сильными прогностическими характеристиками, потому что кривая располагается намного выше биссектрисы (линии бесполезного прогноза). AUC (area under curve – площадь под кривой) составила 0,842 (0,787–0,897), чувствительность – 85 %, а специфичность – 58 % (p < 0,0001).

Далее при помощи анализа Каплана–Мейера мы изучили влияние вышеупомянутых факторов (степень дифференцировки (рис. 2), гистологический тип (рис. 3),

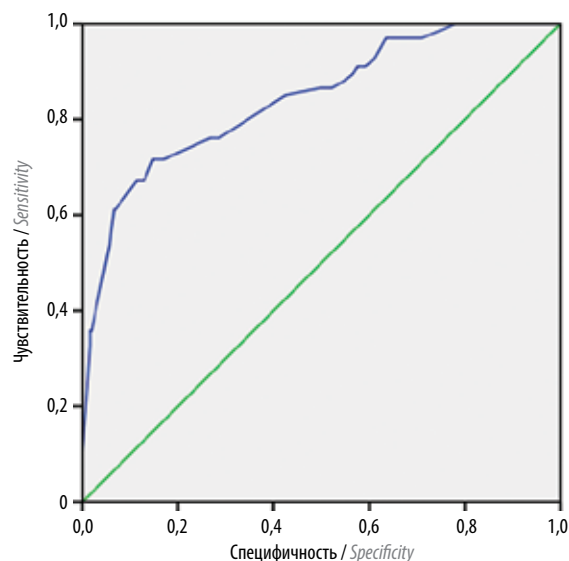


Рис. 1. ROC-кривая прогностической модели

Fig. 1. ROC curve of the prognostic model

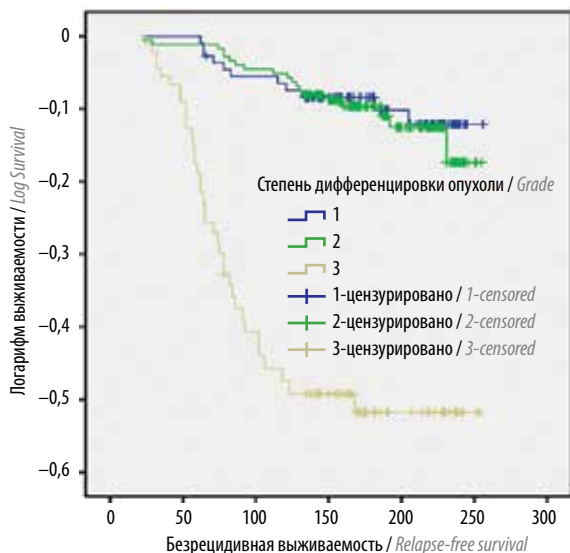


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Fig. 2. Relapse-free survival depending on tumor differentiation grade

экспрессия эстрогеновых рецепторов (рис. 4), гиперэкспрессия HER2/neu (рис. 5)) на безрецидивную выживаемость (*log-rank*).

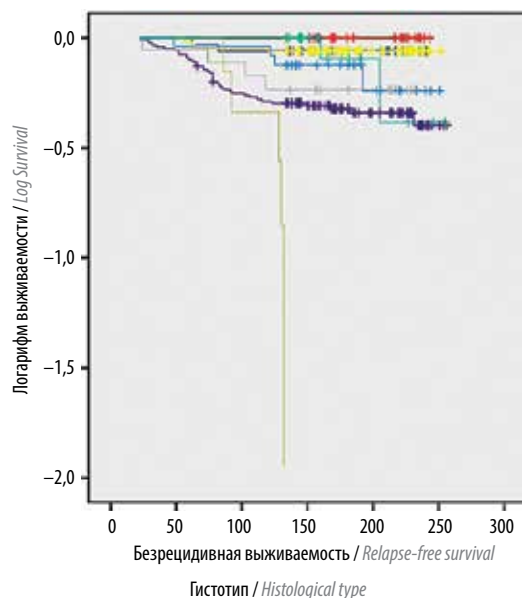
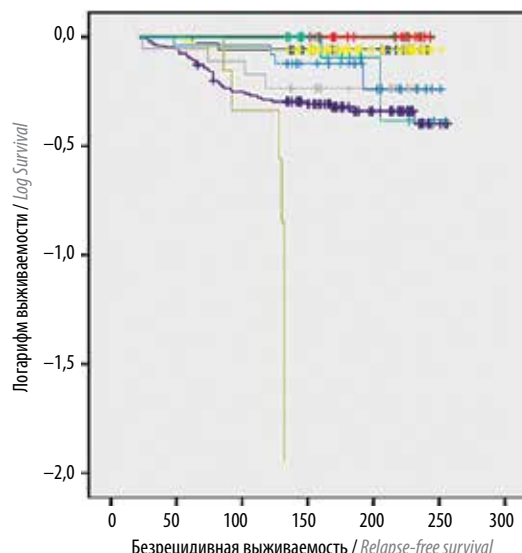
Из рис. 2 видно, что при высшей степени злокачественности (G_3) опухоли безрецидивная выживаемость значительно хуже ($p < 0,05$) по сравнению с низко- и умереннодифференцированными опухолями. Между низкой и умеренной степенью злокачественности статистическая разница недостоверна ($p > 0,05$).

На рис. 3 приведена безрецидивная выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли. Под категорией «Другое» объединены редкие гистотипы, такие как метапластическая карцинома, апокринная карцинома, нейроэндокринная карцинома, криброзный рак и т.д. Как видно из рис. 3, благоприятными с прогностической точки зрения являются дольковый и муцинозный гистотипы, а также цистаденокарцинома.

На рис. 4 приведена безрецидивная выживаемость в зависимости от экспрессии эстрогеновых рецепторов, а на рис. 5 – безрецидивная выживаемость в зависимости от гиперэкспрессии рецепторов HER2/neu. При изучении рис. 4 становится очевидным, что при экспрессии эстрогеновых рецепторов безрецидивная выживаемость значительно лучше по сравнению с опухолями без экспрессии эстрогеновых рецепторов.

Как видно из рис. 6, для определения влияния амплификации Ki-67 на функцию безрецидивной выживаемости пришлось применить метод пропорциональных рисков Кокса, так как, в отличие от 4 предыдущих факторов (туморальный статус, степень дифференцировки, гистологический тип, гиперэкспрессия HER2/neu), данный фактор является непрерывной переменной.

Для определения совместного влияния степени дифференцировки, гистотипа и экспрессии эстрогено-



- Комедон / Comedocarcinoma
- Цистаденокарцинома / Cystadenocarcinoma
- Инфильтративный протоковый и дольковый рак / Invasive ductal and lobular carcinoma
- Инфильтративный протоковый рак / Invasive ductal carcinoma
- Инфильтративный дольковый рак / Invasive lobular carcinoma
- Дольковый рак / Lobular carcinoma
- Медуллярный рак / Medullary carcinoma
- Муцинозный рак / Mucinous carcinoma
- Другое / Other
- Цензурированный / Censored

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли

Fig. 3. Relapse-free survival depending on histological type of the tumor

вых рецепторов на безрецидивную выживаемость также был выполнен анализ при помощи модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 3).

При изучении табл. 3 становится очевидным, что основные тенденции влияния указанных факторов на безрецидивную выживаемость повторяют таковые в табл. 2 при влиянии данных факторов на частоту рецидивирования (бинарная регрессия). Например, при

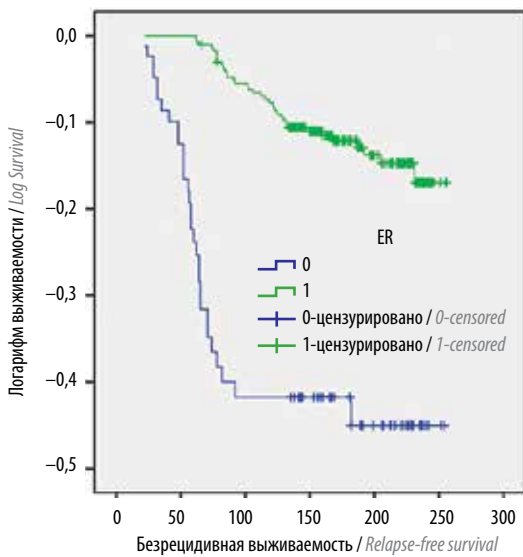


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от экспрессии эстрогеновых рецепторов (0 – отсутствие или низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов, 1 – экспрессия эстрогеновых рецепторов)

Fig. 4. Relapse-free survival depending on the expression of estrogen receptors (0 – no or low expression of estrogen receptors, 1 – expression of estrogen receptors)

отрицательной экспрессии эстрогеновых рецепторов фактор $\text{Exp} (B)$, или отношение рисков, составляет 3,33, а $\text{Exp} (B)$, или отношение шансов, в модели Кокса – 3,12. Это значит, что отрицательная экспрессия эстрогеновых рецепторов увеличивает вероятность частоты рецидивирования в 3,33 раза. А в модели Кокса отношение рисков показывает, насколько увеличивается риск при увеличении фактора риска на единицу (в данном случае при отсутствии экспрессии, потому что наличие экспрессии – референсная точка), и при бинарной регрессии составляет 1,204 (см. табл. 2), а при изучении в модели пропорциональных рисков Кокса – 1,14 (см. табл. 3).

На рис. 7 приведено графическое изображение влияния указанных переменных на безрецидивную выживаемость.

Последним шагом мы решили сравнить прогностическую силу модели АРРКА-МЖ с таковыми известными моделями Adjuvant!Online [4] и NPI (Nottingham Prognostic Index – Ноттингемский прогностический индекс) [5] (рис. 8).

При составлении лепестковой диаграммы мы рассматривали следующие факторы: чувствительность, специфичность, PPV (положительная прогностическая значимость), NPV (отрицательная прогностическая значимость) и AUC (площадь под кривой). Как видно из диаграммы, худшими характеристиками в данном исследовании обладает NPI, а Adjuvant!Online превосходит нашу модель в плане чувствительности и уступает в специфичности. У всех 3 моделей наихудшие характеристики по специфичности, что, с одной сто-

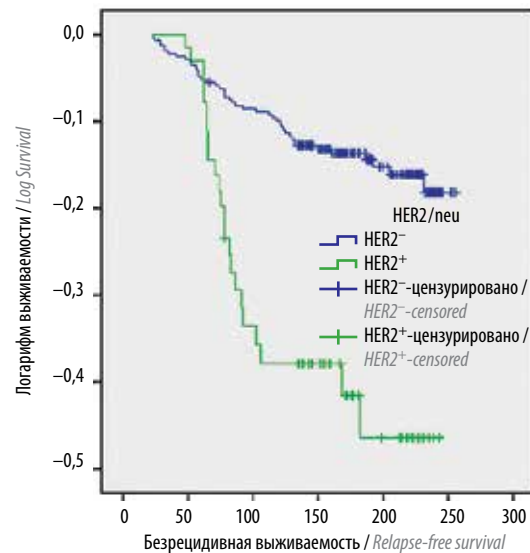


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от гиперэкспрессии рецепторов HER2/neu

Fig. 5. Relapse-free survival depending on HER2/neu overexpression

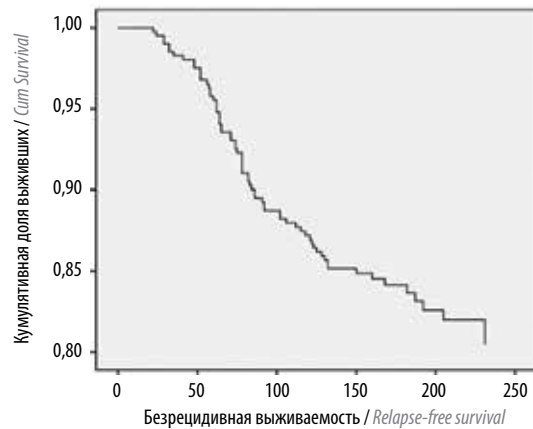


Рис. 6. Зависимость функции безрецидивной выживаемости от среднего значения фактора Ki-67 (35,008)

Fig. 6. Correlation between relapse-free survival and mean Ki-67 level (35,008)

роны, указывает на необходимость дальнейших исследований с целью более точной градации риска, а с другой стороны, во всех исследованиях по оценке риска рецидивирования приоритетной является именно чувствительность, т. е. выявление наибольшего числа пациентов с высоким риском рецидивирования для дальнейшего более тщательного динамического наблюдения за ними.

Обсуждение

На сегодняшний день пациентки с РМЖ живут дольше (увеличение общей 5-летней выживаемости) [6, 7], все меньше подвергаются калечащим и травматическим методам лечения (увеличилась доля органосохраняющих операций по сравнению с радикальными и сверхрадикальными операциями) [8], обладают намного лучшим

Таблица 3. Результаты анализа пропорциональных рисков Кокса
Table 3. Results of Cox regression analysis

Переменная Variable	B	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал для Exp (B) 95 % confidence interval for Exp (B)	
				Минимальный Minimum	Максимальный Maximum
Степень дифференцировки: Differentiation grade:					
G ₁	-1,279	0	0,28	0,14	0,57
G ₂	-1,465	0	0,23	0,13	0,41
G ₃	—	0	—	1*	—
Статус ЭР: Status of ER:					
ЭР+	—	—	—	1*	—
ЭР-	1,14	0	3,12	1,82	5,38
HER2/neu	-0,21	0,03	0,81	0,43	0,98
Ki-67	0,005	0,024	1,01	1,005	1,020
Гистологический тип: Histological type:					
тубулярный tubular	—	0	—	1*	—
комедон comedocarcinoma	0,97	0,955	2,64	0	1,56
цистаденокарцинома cystadeno-carcinoma	-7,72	0,947	0	0	3,88
инфильтративный протоковый и дольковый invasive ductal and lobular	4,44	0,798	84,75	0	4,94
инфильтративный протоковый invasive ductal	2,64	0,879	14,05	0	8,14
дольковый lobular	0,85	0,961	2,33	0	1,36
медуллярный medullary	-7,58	0,922	0,001	0	7,13
муцинозный mucinous	1,81	0,917	6,09	0	3,61
другое other	2,67	0,877	14,5	0	8,48

Примечание. ЭР — эстрогеновые рецепторы.

*Референсная величина.

Note. ER — estrogen receptors.

*Reference value.

качеством жизни по сравнению с пациентками, жившими, к примеру, пару десятков лет назад (благодаря увеличению безрецидивной выживаемости и росту доли ре-

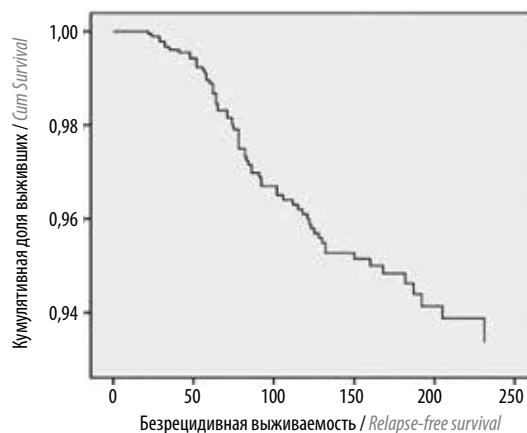


Рис. 7. Кумулятивное влияние степени дифференцировки, гистологического типа и экспрессии эстрогеновых рецепторов (при средних значениях созависимых переменных) на безрецидивную выживаемость

Fig. 7. Cumulative effect of the differentiation grade, tumor histological type, and expression of estrogen receptors (with mean values of covariates) on relapse-free survival

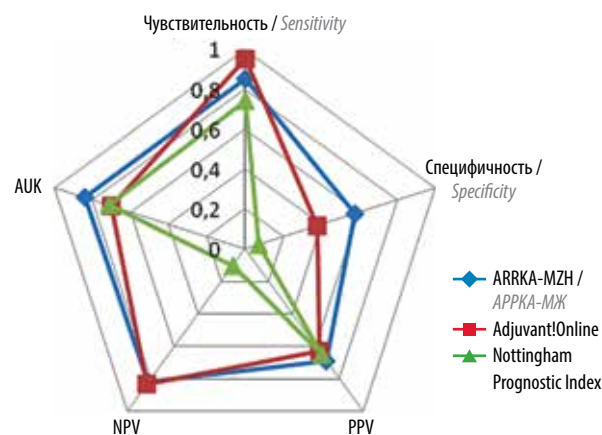


Рис. 8. Сравнение прогностической силы моделей APPKA-MZH, Adjuvant!Online и Nottingham Prognostic Index

Fig. 8. Comparison of the predictive power of ARRKA-MZH, Adjuvant!Online, and Nottingham Prognostic Index models

конструктивных и онкопластических операций в общем количестве оперативных вмешательств) [9]. Эти достижения тем более ощутимы в случае с пациентками с РМЖ ранних стадий, особенно без рецидивов в региональных лимфатических узлах.

И все же далеко не все вопросы лечения РМЖ закрыты, поскольку по сей день примерно у 1/3 пациенток регистрируются локорегиональные рецидивы и отдаленные метастазы [10]. В связи с этим, с одной стороны, проводится непрекращающийся поиск новых диагностических и лечебных методов для повышения эффективности терапии 1-й линии, а с другой стороны, особенно в век цифровых технологий, разрабатываются прогностические алгоритмы для прогнозирования риска рецидивирования и персонализации лечения [11, 12].

Одним из наиболее популярных алгоритмов считается Adjuvant!Online, который размещен в свободном доступе онлайн (<https://www.adjuvantonline.com/online.jsp>). В программу вводятся данные по размерам опухоли, количеству пораженных лимфатических узлов, степени дифференцировки и экспрессии рецепторов, и на их основании программа рассчитывает вероятность рецидивирования и общую 5-летнюю выживаемость с адъювантным лечением (химиотерапия, таргетная и гормональная терапия) или без него. Однако в Adjuvant!Online определены критерии для опухолей малых размеров, что особенно важно при I стадии заболевания [13].

Следующим популярным алгоритмом является NPI, который, по сути, очень простой и базируется на размерах опухоли, количестве пораженных лимфатических узлов и степени дифференцировки опухоли. Однако многие исследователи указывают на посредственную прогностическую силу этой модели, что было доказано и в нашем исследовании [14, 15].

В отличие от вышеуказанных алгоритмов, наша прогностическая модель АРРКА-МЖ рассчитана на пациенток именно с I стадией РМЖ (без метастазов в лимфатических узлах). Более того, прогностически-

ми факторами, включенными в модель, стали уровень дифференцировки, степень дифференцировки и экспрессия эстрогеновых рецепторов.

При сравнительном анализе мы выяснили, что АРРКА-МЖ превосходит NPI по всем параметрам, а Adjuvant!Online уступает только в плане чувствительности (85 % против 95 %), при этом превосходя в специфичности (58 % против 38 %), PPV (69 % против 63 %) и AUC (84 % против 70 %).

Модель АРРКА-МЖ может быть использована для градации риска рецидивирования у пациенток с РМЖ T1M0N0 после окончания терапии 1-й линии.

Выводы

При РМЖ I стадии наиболее значимыми прогностическими факторами, влияющими на частоту рецидивирования, являются степень дифференцировки опухоли, гистологический тип, экспрессия эстрогеновых рецепторов, гиперэкспрессия HER2/neu и амплификация Ki-67.

Алгоритм оценки риска рецидивирования РМЖ I клинической стадии АРРКА-МЖ способен с чувствительностью 84 % и специфичностью 58 % ($p < 0,05$) прогнозировать риск рецидивирования РМЖ I стадии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.
- Cheang M.C.U., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1368–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
- Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533–46. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
- Ravdin P.M., Siminoff L.A., Davis G.J. et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(4):980–91. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.4.980.
- Killelea B., Gallagher E., Feldman S. et al. The effect of modifiable risk factors on breast cancer aggressiveness among black and white women. *Am J Surgery* 2019;218(4):689–94. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.07.012.
- McCartney A., Vignoli A., Biganzoli L. et al. Metabolomics in breast cancer: A decade in review. *Cancer Treat Rev* 2018;67:88–96. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.012.
- Cardoso F., Spence D., Mertz S. et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast* 2018;39:131–8. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.002.
- Ванесян А.С. Изучение влияния реконструктивно-пластических операций на качество жизни больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации. *Креативная хирургия и онкология* 2011;(4):42–7. [Vanesyan A.S. The investigation of the influence of the breast reconstruction on the quality of life of patients with central-medial breast cancer. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2011;(4):42–7. (In Russ.)].
- Procter M., Robertson C. Imputing missing quality of life data as covariate in survival analysis of the International Breast Cancer Study Group Trials VI and VII. *Commun Stat Simul Comput* 2019;48(2):580–90. DOI: 10.1080/03610918.2017.1390123.
- Gradishar W., Anderson B. Breast cancer, version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(3):310–20. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0012.
- Turner B.M., Gimenez-Sanders M.A., Soukiazian A. et al. Risk stratification of ER-positive breast cancer patients: A multi-institutional validation and outcome study of the Rochester Modified Magee algorithm (RoMMA) and prediction of an Oncotype DX® recurrence score <26. *Cancer Med* 2019;8(9):4176–88.
- Xu Y., Kong S., Cheung W.Y. et al. Development and validation of case-finding algorithms for recurrence of breast cancer using routinely collected administrative data. *BMC Cancer* 2019;19(1):1–10. DOI: 10.1186/s12885-019-5432-8.
- Chehade H., Wazir U., Mokbel K. Do online prognostication tools represent a valid alternative to genomic profiling in the context of adjuvant treatment of early breast cancer? A systematic review of the literature. *Am J Surgery* 2018;215(1):171–8. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.05.006.
- Phung T. Prognostic models for breast cancer: A systematic review and validation using New Zealand data. *BMC Cancer* 2019;19(1):230. DOI: 10.1186/s12885-019-5442-6.
- Kim W., Kim K.S., Lee J.E. et al. Development of novel breast cancer recurrence prediction model using support vector machine. *J Breast Cancer* 2012;15(2):230–8. DOI: 10.4048/jbc.2012.15.2.230.

Вклад авторов

А.Х. Исмагилов: разработка дизайна, редактирование текста рукописи, научная консультация, административная поддержка;
А.С. Ванесян: разработка дизайна, статистическая обработка данных, научная консультация, редактирование текста рукописи;
Д.Р. Хузина: сбор и систематизация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov: developing the study design, editing the article, consultation and administrative support;
A.S. Vanesyan: developing the study design, performing data analysis, consultation, editing the article;
D.R. Khuzina: performing data collection and systematization, reviewing publications related to the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ванесян / A.S. Vanesyan: <https://orcid.org/0000-0002-2347-3535>

Д.Р. Хузина / D.R. Khuzina: <https://orcid.org/0000-0002-0993-0138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Казанской государственной медицинской академии. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kazan State Medical Academy. The study was retrospective.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-23-31



Циркулирующие опухолевые клетки при раке молочной железы: клинико-молекулярные параллели

А.В. Зюзюкина^{1,2}, М.О. Ватрушкина¹, Т.Н. Замай¹, О.С. Коловская^{1,3}, Г.С. Замай^{1,3},
А.С. Кичкайло^{1,3}, Р.А. Зуков^{1,2}

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

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

³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 660036 Красноярск, Академгородок, 50

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

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенный вид злокачественных новообразований среди женщин, имеющий высокий уровень метастазирования. Для увеличения эффективности противоопухолевой терапии необходима ранняя неинвазивная диагностика.

Цель исследования – определить содержание циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и их производных в периферической крови с помощью аптамера MDA-231, полученные результаты сравнить с клинико-молекулярными характеристиками РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 22 пациентки с РМЖ. Детекцию ЦОК и циркулирующих опухолевых микроэмболов проводили в 3,5 мл крови больных РМЖ с помощью аффинного клеткам РМЖ аптамера MDA-231, меченного флуоресцентным красителем Су3. Подсчет ЦОК в мазках образцов крови проводили с помощью флуоресцентной и сканирующей лазерной микроскопии.

Результаты и выводы. С помощью аптамера MDA-231 проанализировано содержание ЦОК и циркулирующих опухолевых микроэмболов в периферической крови больных РМЖ различных молекулярных подтипов. Выявлена зависимость между количеством ЦОК и молекулярно-биологическим подтипом РМЖ. Полученные результаты демонстрируют возможное прогностическое значение использования ЦОК для мониторинга эффективности противоопухолевой терапии и контроля над рецидивами РМЖ.

Ключевые слова: циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующие опухолевые микроэмболы, аптамер, рак молочной железы, молекулярно-биологический подтип рака молочной железы

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Ватрушкина М.О., Замай Т.Н. и др. Циркулирующие опухолевые клетки при раке молочной железы: клинико-молекулярные параллели. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):23–31. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-23-31.

Circulating tumor cells in breast cancer: clinical and molecular parallels

A. V. Zyuzukina^{1,2}, M. O. Vatrushkina¹, T. N. Zamay¹, O. S. Kolovskaya^{1,3}, G. S. Zamay^{1,3}, A. S. Kichkailo^{1,3}, R. A. Zukov^{1,2}

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

²A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

³Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center», Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 50 Akademgorodok, Krasnoyarsk 660036, Russia

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

Background. Breast cancer (BC) is the most common type of malignant neoplasm among women, with a high rate of metastasis. Early non-invasive diagnosis is required to increase the effectiveness of anticancer therapy.

Objective: to determine the content of circulating tumor cells (CTCs) and their derivatives in the peripheral blood using the MDA-231 aptamer, compare the results obtained with the clinical and molecular characteristics of BC.

Materials and methods. The study included 22 patients with BC. Detection of CTCs and circulating tumor microemboli was carried out in 3.5 ml of the blood of BC patients with the help of the MDA-231 aptamer which is affine for breast cancer cells, labeled with the fluorescent Cy3 dye. The count of CTCs in the blood samples was performed using fluorescent and laser scanning microscopy.

Results and conclusions. The content of CTCs and circulating tumor microemboli in the peripheral blood of patients with BC of various molecular subtypes was analyzed using the MDA-231 aptamer. The relationship between the number of CTCs and the molecular biological subtype was revealed. The obtained results show the possible prognostic value of CTCs use for monitoring effectiveness of anticancer therapy and control of recurrence of BC.

Key words: circulating tumor cells, circulating tumor microemboli, aptamer, breast cancer, molecular biological subtype of breast cancer

For citation: Zuzyukina A.V., Vatrushkina M.O., Zamay T.N. et al. Circulating tumor cells in breast cancer: clinical and molecular parallels. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(2): 23–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-23-31.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенный вид злокачественных новообразований среди женщин Европы, Америки и Азии. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака, в 2020 г. РМЖ занял лидирующую позицию среди онкологических заболеваний, составляя 11,7 %, зарегистрировано более 2,2 млн новых случаев заболевания, при этом около 684 тыс. связаны со смертельным исходом [1]. В мире наблюдается постоянный рост числа онкологических больных, в частности, отмечается, что в период с 1975 по 2000 г. произошло его удвоение. Прогнозируется, что к 2030 г. число онкологических больных станет в 3 раза больше, а смертность возрастет до 17 млн случаев.

В последнее десятилетие в области диагностики РМЖ достигнуты значительные успехи, в частности, с помощью моноклональных антител. Тем не менее в использовании и производстве антител имеются недостатки, ограничивающие их применение в качестве диагностических препаратов, наиболее важными из которых являются следующие: 1) процедура получения антител, которую трудно масштабировать, не влияя на их характеристики; 2) возможность вирусного или бактериального загрязнения производственного процесса, которое способно изменять качество продукции; 3) ограниченный срок хранения вследствие возможной необратимой денатурации; 4) сложность химической модификации антител для придания им новых свойств и высокая стоимость разработки и производства моноклональных антител [2]. Именно поэтому актуален поиск новых инновационных препаратов, заменяющих моноклональные антитела.

В настоящее время вследствие достигнутых успехов в области молекулярной биологии стало понятно, что наиболее приемлемой заменой моноклональным антителам могут стать их синтетические функциональные аналоги — аптамеры. Аптамеры, состоящие из ко-

ротких ДНК- или РНК-олигонуклеотидов (15–100 нт.), образуют сложные третичные или квадрупольные структуры путем гибридизации комплементарных последовательностей [3]. Большие площади поверхности аптамеров, несмотря на их малую молекулярную массу (5–30 кДа), обеспечивают их высокое сродство с молекулярными мишенями [2]. Константы диссоциации (Kd) аптамеров, как правило, находятся в диапазоне от нескольких микро- до нескольких пикомолей [4], что сопоставимо с аффинностью антител. В настоящее время синтез аптамеров автоматизирован, что обеспечивает экономичное и быстрое объемное производство с минимальным изменением от партии к партии, в отличие от моноклональных антител. Кроме того, структурная стабильность аптамеров обеспечивает им длительный период хранения. Аптамеры способны выдерживать широкий диапазон температур, их функциональная третичная структура легко восстанавливается после тепловой денатурации. Другим значительным преимуществом аптамеров является их способность к химическим модификациям.

Рак молочной железы — онкологическое заболевание, характеризующееся очень ранним метастазированием в лимфатические узлы, костную ткань и висцеральные органы. Поэтому для увеличения эффективности противоопухолевой терапии и ее мониторинга необходимо раннее выявление РМЖ и его метастазов. Одним из важных агентов метастазирования являются циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), представляющие собой эпителиальные клетки карцином, попадающие в кровоток в ходе развития злокачественного новообразования. Три и более соединенные вместе ЦОК, имеющие пролиферативный потенциал, формируют циркулирующие опухолевые микроэмболы (ЦОМ), которые могут разрывать стенки капилляров и закупоривать сосуды, давая новые метастазы [5]. Определение количества ЦОК в крови больных РМЖ поможет оценить риск рецидива или прогрессирования

заболевания, провести количественный мониторинг в реальном времени, идентифицировать терапевтические цели и механизмы резистентности к терапии [6, 7].

Цель настоящего исследования – определить содержание ЦОК и ЦОМ в периферической крови с помощью аптамера MDA-231, полученные результаты сравнить с клинико-молекулярными характеристиками РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 22 пациентки со злокачественными новообразованиями молочной железы, получавшие лечение в отделении онкомамологической хирургии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в 2017 г. Возраст пациенток составил 35–79 лет, в среднем – 54 ± 12 лет, из них 3 (13,6 %) пациентки проходили лечение по поводу злокачественного новообразования, в 2 случаях проводили комбинированное лечение по поводу рака контралатеральной молочной железы, у 1 женщины проведено радикальное хирургическое лечение по поводу базалиомы кожи. Неoadьювантную полихимиотерапию получили 4 (18,2 %) пациентки с размером опухолевой ткани T3–4 с различными молекулярно-биологическими подтипами.

Детекцию ЦОК и ЦОМ проводили из 3,5 мл крови пациенток через 1,0–1,5 ч после сбора в вакутейнеры с гепарином. ЦОК выделяли из крови с помощью аптамера MDA-231, конъюгированного с магнитными шариками, а затем окрашивали аптамером MDA-231, меченным Cy5. Из полученной суспензии делали мазки, которые фиксировали в метаноле и окрашивали красителем Романовского–Гимзе. ЦОК подсчитывали с использованием флуоресцентного микроскопа AxioStar Plus (Carl Zeiss Group, Германия) и анализировали с помощью лазерной сканирующей микроскопии.

Классификацию РМЖ проводили согласно системе TNM (7-е издание, 2010 г.) [8]. Патоморфологическую стадию заболевания определяли на основании заключения морфолога после изучения тканей, удаленных во время операции. Распределение пациенток по стадиям заболевания было следующим: I стадия – 5 (22,7 %), II стадия – 12 (54,6 %), III стадия – 5 (22,7 %) пациенток. Положительный статус регионарных лимфатических узлов выявлен у 45,5 % пациенток, из них у 30 % на основании патологоанатомического заключения было установлено поражение N2 и N3.

Гистологическую степень злокачественности (G) определяли по Ноттингемской системе. Согласно данной классификации оценивали 3 признака: формирование трубочек, ядерный полиморфизм, число митозов. I степень (низкая злокачественность) – 3–5 баллов, II степень (умеренная злокачественность) – 6–7 баллов, III степень (высокая злокачественность) – 8–9 баллов

[9, 10]. Распределение больных по степени злокачественности: I степень – 18,2 %, II степень – 72,7 %, III степень – 9,1 % пациенток.

Экспрессию рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) оценивали полуколичественным методом при помощи Allred Scoring System [11]. Определение экспрессии HER2/neu проводили с помощью иммуногистохимии. Результат 0–1+ – отрицательная экспрессия, 2+ – сомнительная, 3+ – положительная [12]. Всем больным с сомнительной экспрессией выполнялась флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

Распределение больных по биологическим подтипам РМЖ осуществляли на основании следующих критериев [13]:

- 1) люминальный А: положительный статус ЭР (по Allred) и ПР (≥ 6), экспрессия HER2/neu (0–1+), уровень Ki-67 < 20 %;
- 2) люминальный В HER2-отрицательный: положительный статус ЭР и/или ПР (≤ 5 по Allred), уровень Ki-67 ≥ 20 %. Люминальный В HER2-положительный: положительный статус ЭР и/или ПР, гиперэкспрессия HER2/neu (3+), уровень Ki-67 любой;
- 3) HER2-сверхэкспрессирующий РМЖ: гиперэкспрессия HER2/neu (3+), отсутствие экспрессии ЭР и ПР, уровень Ki-67 любой;
- 4) трижды негативный РМЖ: отсутствие экспрессии ЭР и ПР, отсутствие экспрессии HER2/neu ($< 2+$), уровень Ki-67 любой.

Распределение пациенток по биологическим подтипам РМЖ представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациенток по биологическим подтипам рака молочной железы

Table 1. Distribution of patients by biological subtypes of breast cancer

Биологический подтип рака молочной железы Biological subtype of breast cancer	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Люминальный А Luminal A	2 (9,1)
Люминальный В: Luminal B: HER2-отрицательный HER2-negative HER2-положительный HER2-positive	13 (59,1) 4 (18,2)
HER2-сверхэкспрессирующий HER2-overexpressing	1 (4,5)
Трижды негативный Triple negative	2 (9,1)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	22 (100)

Результаты

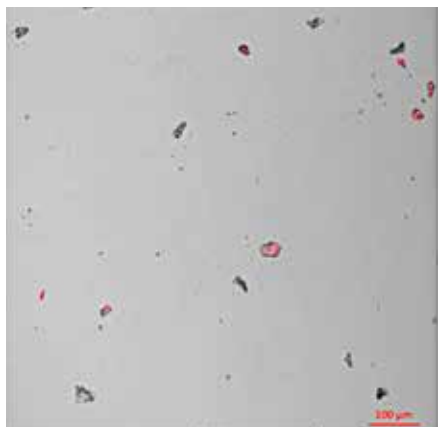
Примеры ЦОК из крови больных РМЖ, выделенных и окрашенных с помощью аптамера MDA-231, меченного Cy3, представлены на рисунке.

Сводные данные по содержанию ЦОК в крови больных РМЖ представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что в крови 90,9 % пациенток были выявлены ЦОК, в периферической крови остальных больных ЦОК не обнаружены. Количественный диапазон ЦОК, выявленных в крови больных РМЖ, варьировал от 0 до 20 клеток в 3,5 мл крови. У 50 % пациенток количество ЦОК соответствовало высокому значению (≥ 5), во всех остальных случаях содержание ЦОК находилось в интервале от 1 до 4 клеток. ЦОМ выявлены в 31,8 % случаев и в большинстве случаев ассоциированы с высоким числом ЦОК.

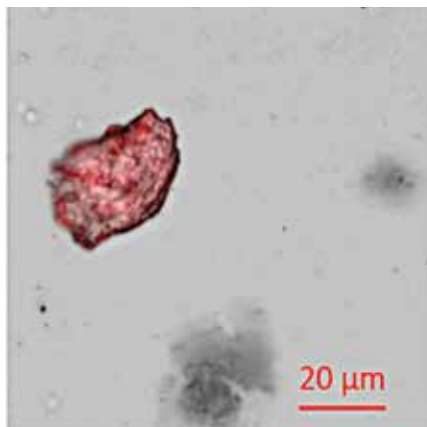
С целью оценки прогностических возможностей использования аптамера MDA-231 для выявления ЦОК была проведена оценка зависимости количества ЦОК и ЦОМ от показателей экспрессии ЭР и ПР,

рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа; пролиферативной активности; степени дифференцировки опухоли; гистологической структуры опухолевого процесса.

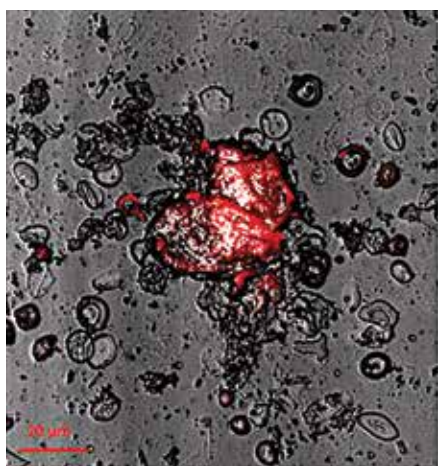
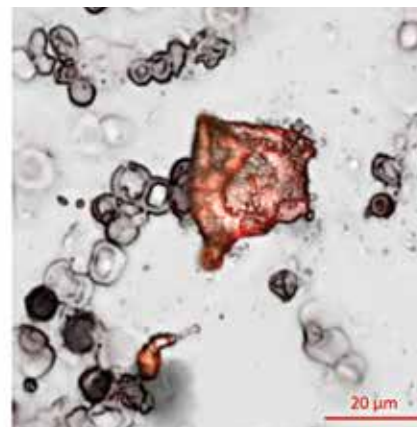
Анализ связи между количеством ЦОК и молекулярным подтипом РМЖ показал, что у больных с люминальным А подтипом РМЖ отсутствовали ЦОК. У пациентки с HER2-сверхэкспрессирующим подтипом выявлено 20 ЦОК. При люминальном В (HER2-отрицательном) подтипе, представленном наибольшим числом клинических случаев, содержание ЦОК в периферической крови находилось в интервале от 2 до 10 клеток. При люминальном В (HER2-положительном) подтипе количество ЦОК варьировало от 3 до 6 клеток. У больных с трижды негативным подтипом РМЖ количество ЦОК было практически одинаковым и составляло 6–8 клеток. Таким образом, в целом прослеживается определенная взаимосвязь между содержанием ЦОК и молекулярно-биологическим подтипом РМЖ.



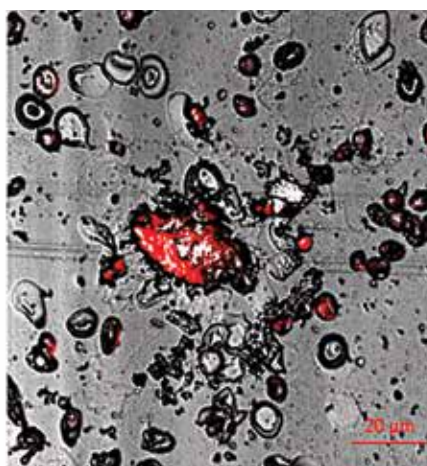
Cy3 MDA-231 аптамер ЦОК / Cy3 MDA-231 aptamer CTC



Cy3 MDA-231 аптамер ЦОК от разных пациенток / Cy3 MDA-231 aptamer CTC from different patients



Cy3 MDA-231 аптамер микроэмбола из 2 клеток / Cy3 MDA-231 aptamer of a microembolus consisting of 2 cells



Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), выделенные из крови больных раком молочной железы и окрашенные с помощью аптамера MDA-231, меченного Cy3

Circulating tumor cells (CTC) isolated from blood of breast cancer patients and stained with Cy3-labeled MDA-231 aptamer

Таблица 2. Сводная таблица количества циркулирующих опухолевых клеток и циркулирующих опухолевых микроэмболов, выделенных из 3,5 мл периферической крови больных раком молочной железы различных молекулярных подтипов

Table 2. Summary table showing the number of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli isolated from 3.5 mL of peripheral blood of patients with different molecular subtypes of breast cancer

Пациентка Patient	Возраст, лет Age, years	TNM	G	ЭР, ПР, Ki-67, HER2 ER, PR, Ki-67, HER2	Количество циркулирующих опухолевых клеток Number of circulating tumor cells	Количество циркулирующих опухолевых микроэмболов Number of circulating tumor microemboli
1	50	T3N0M0	2	ЭР – 0, ПР – 0, Ki-67 – 70 %, HER2 – 3 ER – 0, PR – 0, Ki-67 – 70 %, HER2 – 3	20	1
2	54	T3N1M0	3	ЭР – 0, ПР – 0, Ki-67 – 90 %, HER2 – 1 ER – 0, PR – 0, Ki-67 – 90 %, HER2 – 1	6	0
3	43	T1cN1M0	1	ЭР – 7, ПР – 6, Ki-67 – 40 %, HER2 – 1 ER – 7, PR – 6, Ki-67 – 40 %, HER2 – 1	5	0
4	44	T2N1M0	2	ЭР – 8, ПР – 8, Ki-67 – 40 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 8, Ki-67 – 40 %, HER2 – 0	10	3
5	38	T1cN0M0	2	ЭР – 8, ПР – 4, Ki-67 – 20 %, HER2 – 2, FISH – отрицательный ER – 8, PR – 4, Ki-67 – 20 %, HER2 – 2, FISH – negative	9	0
6	35	T1N1M0	2	ЭР – 8, ПР – 3, Ki-67 – 70 %, HER2 – 2, FISH – отрицательный ER – 8, PR – 3, Ki-67 – 70 %, HER2 – 2, FISH – negative	10	3
7	60	T1cN3M0	2	ЭР – 6, ПР – 5, Ki-67 – 70 %, HER2 – 1 ER – 6, PR – 5, Ki-67 – 70 %, HER2 – 1	9	0
8	63	T2N0M0	2	ЭР – 8, ПР – 8, Ki-67 – 50 %, HER2 – 3 ER – 8, PR – 8, Ki-67 – 50 %, HER2 – 3	2	0
9	51	T1cN0M0	2	ЭР – 8, ПР – 4, Ki-67 – 40 %, HER2 – 1 ER – 8, PR – 4, Ki-67 – 40 %, HER2 – 1	2	0
10	64	T4N2M0	3	ЭР – 8, ПР – 8, Ki-67 – 60 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 8, Ki-67 – 60 %, HER2 – 0	4	0
11	66	T1cN1M0	2	ЭР – 7, ПР – 5, Ki-67 – 40 %, HER2 – 3 ER – 7, PR – 5, Ki-67 – 40 %, HER2 – 3	4	0
12	68	T2N1M0	2	ЭР – 8, ПР – 7, Ki-67 – 20 %, HER2 – 1 ER – 8, PR – 7, Ki-67 – 20 %, HER2 – 1	3	0
13	67	T1cN0M0	2	ЭР – 8, ПР – 5, Ki-67 – 40 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 5, Ki-67 – 40 %, HER2 – 0	7	0
14	60	T2N0M0	2	ЭР – 8, ПР – 8, Ki-67 – 90 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 8, Ki-67 – 90 %, HER2 – 0	2	0
15	44	T3N1M0	2	ЭР – 8, ПР – 5, Ki-67 – 20 %, HER2 – 1 ER – 8, PR – 5, Ki-67 – 20 %, HER2 – 1	4	2
16	47	T4N0M0	2	ЭР – 8, ПР – 7, Ki-67 – 50 %, HER2 – 3 ER – 8, PR – 7, Ki-67 – 50 %, HER2 – 3	3	0
17	68	T2N0M0	1	ЭР – 8, ПР – 7, Ki-67 – 10 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 7, Ki-67 – 10 %, HER2 – 0	0	0
18	45	T1cN0M0	1	ЭР – 8, ПР – 8, Ki-67 – 40 %, HER2 – 1 ER – 8, PR – 8, Ki-67 – 40 %, HER2 – 1	2	0
19	45	T1cN0M0	2	ЭР – 8, ПР – 8, Ki-67 – 40 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 8, Ki-67 – 40 %, HER2 – 0	5	1

Окончание таблицы 2

End of the table 2

Пациентка Patient	Возраст, лет Age, years	TNM	G	ЭР, ПР, Ki-67, HER2 ER, PR, Ki-67, HER2	Количество циркулирующих опухолевых клеток Number of circulating tumor cells	Количество циркулирующих опухолевых микроэмболов Number of circulating tumor microemboli
20	46	T3N0M0	1	ЭР – 8, ПР – 6, Ki-67 – 10 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 6, Ki-67 – 10 %, HER2 – 0	0	0
21	45	T3N0M0	2	ЭР – 0, ПР – 0, Ki-67 – 90 %, HER2 – 0 ER – 0, PR – 0, Ki-67 – 90 %, HER2 – 0	8	1
22	79	T1cN1M0	2	ЭР – 8, ПР – 8, Ki-67 – 80 %, HER2 – 2, FISH – положительный ER – 8, PR – 8, Ki-67 – 80 %, HER2 – 2, FISH – positive	6	2

Примечание. ЭР – рецепторы эстрогенов; ПР – рецепторы прогестерона.
Note. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors.

Проведенная оценка зависимости количества ЦОК от степени дифференцировки опухоли показала у пациенток с высокодифференцированной опухолевой тканью как отсутствие ЦОК и ЦОМ в крови, так и их наличие. У всех больных с умеренно- и низкодифференцированной опухолью обнаружены ЦОК и представлены в широком диапазоне – от минимального до максимального количества.

У пациенток с метастазами в регионарных лимфатических узлах (N1–3) выявлены ЦОК в периферической крови, у больных со статусом N0 количество ЦОК составляло от 0 до 20.

Все пациентки с неблагоприятными прогностическими факторами (размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, гистологическая степень злокачественности, биологический подтип) получали лечение в неoadьювантном режиме (табл. 3). У пациенток с трижды негативным и HER2-сверхэкспрессирующим подтипами РМЖ отмечен выраженный и полный лечебный патоморфоз, сопровождающийся высокими показателями количества ЦОК (6–20 клеток). Люминальные подтипы РМЖ продемонстрировали умеренную степень патоморфоза и низкие значения ЦОК (3–4 клетки).

Пациентки с наличием злокачественного новообразования в анамнезе представлены в табл. 4. Данные таблицы свидетельствуют о высоком риске рецидива или прогрессирования заболевания у 2 больных РМЖ. Вывод сделан на основании высокого содержания ЦОК, выделенных из периферической крови этих больных.

Обсуждение

Диссеминация опухолевых клеток из первичной опухоли в кровотоки является критическим этапом

в опухолевом процессе РМЖ и считается предшественником отдаленных метастазов [14]. По данным литературы, наиболее широко используемое предельное значение количества ЦОК при метастатическом РМЖ составляет 5 ЦОК на 7,5 мл периферической крови [15].

Выполненное исследование выявило взаимосвязь между количеством ЦОК и молекулярно-биологическим подтипом опухоли. Проводимые клинические наблюдения показывают наиболее неблагоприятный результат по показателю общей и безрецидивной выживаемости при HER2-сверхэкспрессирующем и трижды негативном подтипах РМЖ [16]. В нашем исследовании все пациентки с такими подтипами имели высокое содержание ЦОК. При этом люминальный А РМЖ с благоприятным прогнозом продемонстрировал отсутствие опухолевых клеток в периферической крови.

Проведенная оценка зависимости количества ЦОК и ЦОМ от клинико-молекулярных показателей продемонстрировала отсутствие ЦОК у больных с люминальным А молекулярно-биологическим подтипом и высокой степенью дифференцировки опухолевой ткани. Минимальное число ЦОК, в нашем исследовании равно 2, отмечается у пациенток со степенью дифференцировки опухоли G₂ и отсутствием метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Для средних и максимальных значений количества ЦОК в крови больных характерно неблагоприятное гистологическое строение опухоли, высокая степень пролиферативной активности.

Необходимо учитывать, что исследуемая группа не была равномерно распределена по анализируемым клиническим признакам. У ряда пациенток, включенных в исследование, имелись факторы, которые могут

Таблица 3. Некоторые диагностические показатели больных раком молочной железы, получавших неoadъювантную терапию
Table 3. Some diagnostic parameters of breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy

Пациентка Patient	Возраст, лет Age, years	TNM	G	ЭР, ПР, Ki-67, HER2 ER, PR, Ki-67, HER2	Количество циркулирующих опухолевых клеток Number of circulating tumor cells	Количество циркулирующих опухолевых микроэмболов Number of circulating tumor microemboli	Неoadъювантное лечение Neoadjuvant treatment	Степень патоморфоза Grade of pathomorphosis
1	50	T2N3M0	2	ЭР – 0, ПР – 0, Ki-67 – 70 %, HER2 – 3 ER – 0, PR – 0, Ki-67 – 70 %, HER2 – 3	20	1	Трастузумаб + цисплатин Trastuzumab + cisplatin	III
15	44	T3N1M0	2	ЭР – 8, ПР – 5, Ki-67 – 20 %, HER2 – 1 ER – 8, PR – 5, Ki-67 – 20 %, HER2 – 1	4	2	Доксорубин + циклофосфамид Doxorubicin + cyclophosphamide	II. Метастаз в 1 лимфатическом узле подмышечной области II. Metastasis in 1 an axillary lymph node
16	47	T4N0M0	2	ЭР – 8, ПР – 7, Ki-67 – 50 %, HER2 – 3 ER – 8, PR – 7, Ki-67 – 50 %, HER2 – 3	3	0	Трастузумаб Trastuzumab	II
21	45	T3N0M0	2	ЭР – 0, ПР – 0, Ki-67 – 90 %, HER2 – 0 ER – 0, PR – 0, Ki-67 – 90 %, HER2 – 0	8	1	Доксорубин + циклофосфамид Doxorubicin + cyclophosphamide	IV

Примечание. ЭР – рецепторы эстрогенов; ПР – рецепторы прогестерона.
Note. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors.

Таблица 4. Клинико-лабораторные данные пациенток со злокачественными новообразованиями в анамнезе
Table 4. Clinical and laboratory parameters of patients with a history of malignant tumors

Пациентка Patient	Возраст, лет Age, years	TNM	G	ЭР, ПР, Ki-67, HER2 ER, PR, Ki-67, HER2	Количество циркулирующих опухолевых клеток Number of circulating tumor cells	Количество циркулирующих опухолевых микроэмболов Number of circulating tumor microemboli	Злокачественные новообразования в анамнезе History of malignant tumors
5	38	T1cN0M0	2	ЭР – 8, ПР – 4, Ki-67 – 20 %, HER2 – 2, FISH – отрицательный ER – 8, PR – 4, Ki-67 – 20 %, HER2 – 2, FISH – negative	9	0	2011 г: злокачественное новообразование молочной железы IIa (T2N0M0) 2011: stage IIa breast cancer (T2N0M0)
13	67	T1cN0M0	2	ЭР – 8, ПР – 5, Ki-67 – 40 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 5, Ki-67 – 40 %, HER2 – 0	7	0	2015 г: злокачественное новообразование кожи лица T1N0M0 2011: skin cancer of the face (T1N0M0)
14	60	T2N0M0	2	ЭР – 8, ПР – 8, Ki-67 – 90 %, HER2 – 0 ER – 8, PR – 8, Ki-67 – 90 %, HER2 – 0	2	0	2011 г: злокачественное новообразование молочной железы IIIa (T3N0M0) 2011: stage IIIa breast cancer (T3N0M0)

Примечание. ЭР – рецепторы эстрогенов; ПР – рецепторы прогестерона.
Note. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors.

дополнительно влиять на количество ЦОК и их производных, такие как злокачественное новообразование в анамнезе ($n = 4$) или неoadъювантный режим лечения заболевания ($n = 4$).

В результате проведенного анализа невозможно выделить единый клинический критерий, который был бы полностью ассоциирован с содержанием ЦОК. Поэтому при оценке количества ЦОК в периферической крови необходимо учитывать основные клинические и молекулярные характеристики опухолевого процесса.

Выводы

Использование аптамера MDA-231 позволяет выявить ЦОК и их производные у больных РМЖ. Полученные результаты указывают на взаимосвязь между количеством ЦОК и молекулярно-биологическим подтипом, а также степенью дифференцировки опухолевой ткани. Проведенное исследование демонстрирует прогностическое значение содержания ЦОК для мониторинга эффективности противоопухолевой терапии и развития рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Breast. Source: Globocan 2020. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
- Brody E.N., Gold L. Aptamers as therapeutic and diagnostic agents. *J Biotechnol* 2000;4(1):5–13. DOI: 10.1016/s1389-0352(99)00004-5.
- Ellington A.D., Szostak J.W. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 1990;346(6287):818–22. DOI: 10.1038/346818a0.
- Seo H.B., Gu M.B. Aptamer-based sandwich-type biosensors. *J Biol Eng* 2017;11:11. DOI: 10.1186/s13036-017-0054-7.
- Yang J., Mani S.A., Weinberg R.A. Exploring a new twist on tumor metastasis. *Cancer Res* 2006;66(9):4549–52. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3850.
- Russano M., Napolitano A., Ribelli G. et al. Liquid biopsy and tumor heterogeneity in metastatic solid tumors: the potentiality of blood samples. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):95. DOI: 10.1186/s13046-020-01601-2.
- Banys-Paluchowski M., Reinhardt F., Fehm T. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: Clinical applications and future possibilities. *Appl Sci* 2020;10(9):3311. DOI: 10.3390/app10093311.
- Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- Bloom H.J., Richardson W.W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11(3):359–77. DOI: 10.1038/bjc.1957.43.
- Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403–10. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x.
- Hammond M.E., Hayes D.F., Dowsett M. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784–95. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6529. Erratum in: *J Clin Oncol* 2010;28(21):3543.
- Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):118–45. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2775.
- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206–23. DOI: 10.1093/annonc/mdt303.
- Janni W.J., Rack B., Terstappen L.W. et al. Pooled analysis of the prognostic relevance of circulating tumor cells in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(10):2583–93. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1603.
- Cristofanilli M., Budd G.T., Ellis M.J. et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(8):781–91. DOI: 10.1056/NEJMoa040766.
- Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1370.

Вклад авторов

А.В. Зюзюкина: набор материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

М.О. Ватрушкина: обзор литературы;

Т.Н. Замай: написание текста рукописи, анализ полученных данных;

О.С. Коловская: определение количества циркулирующих опухолевых клеток методами флуоресцентной и сканирующей лазерной микроскопии;

Г.С. Замай: разработка метода выделения циркулирующих опухолевых клеток, выделение циркулирующих опухолевых клеток из периферической крови больных и их окрашивание аптамерами;

А.С. Кичкайло: микроскопия циркулирующих опухолевых клеток с использованием лазерной сканирующей микроскопии, написание текста рукописи, анализ полученных данных;

Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, коррекция/написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.V. Zyuzuykina: performing data collection and analysis, writing the article;
M.O. Vatrushkina: reviewing the literature;
T.N. Zamay: writing the article, performing data analysis;
O.S. Kolovskaya: measuring the number of circulating tumor cells using fluorescence microscopy and scanning laser microscopy;
G.S. Zamay: developing the method of circulating tumor cell isolation, isolated circulating tumor cells from peripheral blood of patients and performing their staining with aptamers;
A.S. Kichkaylo: performing scanning laser microscopy of circulating tumor cells, writing the article, performing data analysis;
R.A. Zukov: developing the study design, writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.B. Зюзюкина / A.V. Zyuzuykina: <https://orcid.org/0000-0002-6758-4800>
M.O. Ватрушкина / M.O. Vatrushkina: <https://orcid.org/0000-0002-2318-6296>
Т.Н. Замай / T.N. Zamay: <https://orcid.org/0000-0002-7493-8742>
O.C. Коловская / O.S. Kolovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2494-2313>
A.C. Кичкайло / A.S. Kichkaylo: <https://orcid.org/0000-0003-0690-7837>
P.A. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» № 6 от 22 марта 2016 г. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the local Ethics Committee of A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary (protocol No. 6 dated 22.03.2016). All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38



Консервативное лечение пожилых пациенток (старше 65 лет) с ранним гормонозависимым раком молочной железы

А.Г. Манихас^{1,2}, Д.С. Пасекова^{2,3}

¹Кафедра радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

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

Контакты: Дарья Сергеевна Пасекова dariapasekova@mail.ru

Введение. Стандартное лечение пациенток с гормонозависимым операбельным раком молочной железы складывается из хирургического компонента, гормональной терапии (ГТ) и, при необходимости, лучевой терапии и химиотерапии. В ряде случаев в клинической практике некоторым пожилым пациенткам не проводится хирургическое лечение в связи с повышенным операционным риском либо же при отказе самой больной от проведения операции. В таком случае единственным возможным методом служит консервативное лечение в виде назначения ГТ (± лучевая терапия).

Цель исследования – проведение сравнительного анализа показателей выживаемости без прогрессирования, выживаемости без развития местного прогрессирования или рецидива заболевания и выживаемости без метастазирования в зависимости от объема проводимого лечения (операция + ГТ против ГТ) у пожилых пациенток с гормонозависимым раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 пациенток старше 65 лет с I–II стадиями гормонозависимого рака молочной железы (30 пациенток в группе исследования получали только ГТ, 30 пациенток в группе сравнения – операцию + адъювантную ГТ), находившихся на лечении в ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер». Срок наблюдения составил 3 года.

Результаты. За указанный период в 3 года среди 30 пациенток группы исследования у 3 (10 %) был выявлен местный рост опухоли на фоне проводимого лечения, среди 30 пациенток контрольной группы у 3 (10 %) было также выявлено прогрессирование, однако оно было связано с появлением костных метастазов.

Выводы. Применение консервативного подхода к лечению пожилых пациенток с ранним гормонозависимым раком молочной железы является возможной опцией в реальной клинической практике, но требует определения показаний, на основании которых возможен отбор больных для данного вида лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, первичная гормонотерапия, пожилые пациентки, консервативное лечение

Для цитирования: Манихас А.Г., Пасекова Д.С. Консервативное лечение пожилых пациенток (старше 65 лет) с ранним гормонозависимым раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):32–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38.

Conservative treatment of early hormone-dependent breast cancer in elderly patients (65 years and older)

A.G. Manikhas^{1,2}, D.S. Pasekova^{2,3}

¹Department of Radiology, Surgery, and Oncology, A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

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

Contacts: Darya Sergeevna Pasekova dariapasekova@mail.ru

Background. Standard treatment for hormone-dependent operable breast cancer includes surgery, hormone therapy (HT), and radiation therapy and chemotherapy (when necessary). Some elderly patients do not undergo surgery because of the high risk or refuse to be operated on. In such case, the only possible option is conservative treatment with hormones (\pm radiotherapy).

Objective: to compare progression-free survival, local relapse-free survival, and metastasis-free survival between elderly patients with hormone-dependent breast cancer receiving different treatments (surgery + HT vs HT alone).

Materials and methods. This study included 60 patients with stage I–II hormone-dependent breast cancer aged 65 years and older. Thirty patients in the experimental group received HT only, while 30 patients in the control group received surgery + adjuvant HT. All patients were treated at Saint Petersburg Clinical Oncology Dispensary. Patients were followed up for 3 years.

Results. During 3 years of the study, three women from the experimental group (10 %) were found to have local tumor growth despite treatment. Three patients in the control group (10 %) also had disease progression, but it was associated with the development of bone metastases.

Conclusion. The conservative approach to treatment of early hormone-dependent breast cancer in elderly patients is a possible option in routine clinical practice; however, it requires the analysis of indications and identification of patients who will benefit from this approach.

Key words: breast cancer, primary hormone therapy, elderly patients, conservative treatment

For citation: Manikhas A.G., Pasekova D.S. Conservative treatment of early hormone-dependent breast cancer in elderly patients (65 years and older). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(2):32–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения. При этом большая доля впервые выявленных случаев РМЖ (по разным данным, от 40 до 50 %) приходится на возрастную группу пациенток старше 65 лет [1–3]. Закрепленным в клинических рекомендациях подходом к терапии больных с ранним РМЖ является комплексное лечение, которое, как правило, включает хирургическое вмешательство с лекарственной терапией и, при наличии показаний, лучевую терапию. Проведение операции предполагает наиболее эффективный локорегионарный контроль над заболеванием, однако пожилые пациентки могут отличаться от более молодых больных по количеству и тяжести сопутствующих заболеваний, переносимости лечебных мероприятий и наличию отягощающих психосоциальных факторов, что в значительной мере может увеличить риск развития послеоперационных осложнений, длительность послеоперационного периода и привести к снижению качества жизни [4]. К тому же риск смерти от причин, не связанных с РМЖ (так называемая конкурирующая смертность), также сильно увеличивается с возрастом [5]. Наличие выраженной сопутствующей патологии у данной возрастной категории больных нередко имеет даже большее влияние на общую выживаемость, чем сам РМЖ [6].

Если рассматривать биологические особенности РМЖ у пожилых пациенток, то следует отметить, что с увеличением возраста растет доля гормонозависимых опухолей, которые, как известно, отличаются более медленным характером течения заболевания, меньшей

агрессивностью и более благоприятным прогнозом [4, 5]. А значит, при определенных клинических ситуациях возможно рассмотрение вопроса о выборе консервативной тактики лечения с назначением первичной гормонотерапии (ГТ) и отказом от хирургического вмешательства (при наличии противопоказаний или нежелании пациентки). Интересно отметить, что в европейских странах доля пожилых пациенток с РМЖ I–III стадии, которые не получают хирургическое лечение, значительно возросла за последние 15 лет, как и доля тех, кто получает первичную ГТ [7].

В литературе представлено 7 рандомизированных исследований, в которых проведен сравнительный анализ эффективности первичной ГТ селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (СМЭР) и хирургического лечения с адъювантной ГТ или без нее у пожилых пациенток с операбельным РМЖ. Самое крупное из таких исследований (GRETA) включило данные о 474 пациентках старше 70 лет с РМЖ, положительным по эстрогеновым рецепторам (ЭР) [5, 8]. По результатам длительного наблюдения, опубликованного в 2013 г., частота местного прогрессирования была значительно выше в группе пациенток с использованием только ГТ СМЭР – 47,6 %, тогда как среди больных, которым выполнялось хирургическое лечение и назначалась адъювантная ГТ этими же препаратами, она составила 11,2 % (отношение рисков (ОР) 0,24; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,34; $p = 0,000001$), однако не было найдено различий в общей выживаемости [5, 9]. Интерес представляют данные, касающиеся показателей медианы выживаемости без отдаленного метастазирования, которая составила 37,9 мес (95 % ДИ 25,5–47,8) при хирургическом

лечении с адъювантной ГТ и 48,8 мес (95 % ДИ 37,8–67,9) при приеме только ГТ ($p = 0,009$). Такие результаты свидетельствуют о том, что именно системное лечение сдерживает распространение опухолевого процесса и появление отдаленных метастазов, хотя и не является определяющим в контроле местного прогрессирования.

В 2011 г. были опубликованы данные исследования EPS I (Ноттингемская первичная серия I) с 20-летним периодом наблюдения, в котором 131 пациентке старше 70 лет либо была выполнена мастэктомия, либо проводилось лечение СМЭР. Ко времени начала исследования ни определение статуса ЭР, ни назначение адъювантной ГТ не было стандартной практикой. По результатам проведенного анализа, локальный контроль над заболеванием был хуже при использовании только ГТ, но не было обнаружено различий в частоте развития отдаленных метастазов или общей выживаемости для обеих групп лечения. К тому же у 20 % пациенток с лечением СМЭР заболевание находилось под локальным контролем на протяжении 10 лет. Интересно, что в результате проведения подгруппового анализа была выявлена определенная закономерность: у пациенток с высокими показателями экспрессии ЭР в опухоли показатели локального контроля и выживаемости при использовании первичной ГТ оказались сопоставимыми с результатами тех, кто получил хирургическое лечение. На основании полученных результатов было инициировано исследование EPS II, куда были включены пациентки только с высоким уровнем экспрессии ЭР (H-score ≥ 100), которым после выполнения мастэктомии адъювантно назначалась ГТ. Такой отбор пациенток продемонстрировал более высокий показатель объективного клинического ответа по сравнению с данными EPS I (59 % к 6 мес в EPS I против 75 % в EPS II), меньшее число больных, имеющих прогрессирование *de novo* (26 % против 3 %), и улучшенный локальный контроль (частота рецидивов/местного роста опухоли к 10 годам снизилась с 80 до 43 %) [10].

В других исследованиях (CRC, EORTC 10851, Naples, St Georges) были получены аналогичные результаты: отмечено преимущество хирургического лечения в отношении локального контроля и отсутствие статистически значимых различий в показателях общей выживаемости между группами.

С внедрением в рутинную клиническую практику ингибиторов ароматазы (ИА), продемонстрировавших большую эффективность по сравнению с СМЭР в адъювантном, неоадъювантном режиме, а также при лечении больных с метастатическим гормонозависимым РМЖ, была предпринята попытка проведения рандомизированного исследования ESTEeM, в котором предполагалось провести сравнение первичной ГТ препаратом из группы ИА с хирургическим лечением

и его адъювантным использованием, однако ввиду малого набора пациенток исследование было преждевременно закрыто, в связи с чем имеются данные только нерандомизированных исследований по первичной ГТ с использованием ИА при лечении раннего РМЖ у пожилых больных [7, 8].

Одним из лучших примеров по сравнению эффективности первичной ГТ СМЭР и ИА является Ноттингемское когортное исследование, где пациентки, получившие ИА, имели более длительную медиану времени до прогрессирования, чем больные, принимавшие препарат из группы СМЭР (60 мес против 48 мес; $p = 0,02$), а также лучший показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования (50 % против 40 %; $p = 0,02$). Интересно, что сравнение показателей выживаемости между группами пациенток с комплексным и консервативным лечением в этом исследовании проводилось только по уровню выживаемости, связанной с РМЖ (breast cancer specific survival, BCSS), и было взято за основу 2 показателя для ее анализа: возраст и уровень экспрессии ЭР. Так, лучшие показатели по 5-летней BCSS в группе хирургического лечения наблюдались в возрастной группе младше 80 лет (83 % против 95 % при первичной ГТ против операции, *log-rank* $p < 0,001$), в то время как у женщин старше 80 лет не было статистически значимой разницы между показателями (88 % против 92 % соответственно; $p = 0,800$). Также было замечено, что у пациенток с высокой экспрессией ЭР (H-score > 250) различий BCSS в зависимости от первичного метода лечения получено не было (5-летняя BCSS 93 % против 95 % при первичной ГТ против операции; $p = 0,715$) [10].

Целью нашего исследования являлось сравнение выживаемости без прогрессирования, выживаемости без развития местного прогрессирования или рецидива заболевания и выживаемости без метастазирования между группами с консервативным и комплексным лечением у пожилых пациенток, получающих лечение на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер» по поводу операбельного гормонозависимого РМЖ.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 пациенток старше 65 лет на момент постановки диагноза с люминальным А и люминальным В HER2/neu-отрицательным РМЖ I–II стадий. В зависимости от объема проводимого лечения было сформировано 2 группы пациенток: в группу исследования вошли больные, которые либо сами воздержались от проведения операции, либо им было отказано в хирургическом лечении после осмотра анестезиолога в связи с наличием серьезной сопутствующей патологии; в контрольную группу вошли пациентки, получающие стандартное комплексное лечение по поводу РМЖ (хирургическое лечение +

адьювантная ГТ). Число пациентов в каждой группе – 30.

В качестве ГТ назначался препарат из группы СМЭР (тамоксифен табл. 20 мг *per os*) или ИА (летрозол табл. 2,5 мг *per os*, анастрозол табл. 1 мг *per os*, эксеместан табл. 25 мг *per os*). Длительность наблюдения за пациентками составила 3 года.

Сформированные группы больных были репрезентативны (см. таблицу).

Так, средний возраст пациенток на момент постановки диагноза, вошедших в группу исследования и контрольную группу, составил 78,5 и 72 года соответственно. Большая часть пациенток в обеих группах (60 %) имела I стадию заболевания, и более чем у половины больных выявлен высокий уровень экспрессии ЭР (H-score >250). Практически 2/3 пациенток в качестве ГТ получали СМЭР (19 пациенток в каждой группе). Преимущественным объемом хирургического вмешательства у пациенток с комплексным лечением была мастэктомия с биопсией сигнального лимфатического узла (63,3 %).

Исследование проводилось путем анализа амбулаторных карт пациенток, которые наблюдаются и получают лечение (ГТ) по поводу РМЖ в поликлинике ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер». Все больные проходили обследование до начала и в процессе получения лечения (ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов ± маммография каждые 3 мес в группе первичной ГТ, каждые 6 мес в группе с комплексным лечением; ультразвуковое исследование брюшной полости, малого таза и рентген органов грудной клетки каждые 6 мес; остеосцинтиграфия при наличии жалоб на боли в костях). Для оценки показателей выживаемости (выживаемость без прогрессирования, выживаемость без местного прогрессирования или рецидива заболевания, выживаемость без метастазирования) был использован статистический метод множественных оценок Каплана–Мейера.

Результаты

За 3-летний период наблюдения в группе исследования (пациентки, находящиеся на консервативной терапии) было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса у 3 (10 %) пациенток, каждое из которых проявлялось местным ростом первичной опухоли, в то время как у пациенток контрольной группы признаков местного рецидива опухоли выявлено не было. Следовательно, показатель 3-летней выживаемости без признаков местного прогрессирования или рецидива составил 100 % (группа комплексного лечения) и 90 % (группа первичной ГТ) (рис. 1). Время до возникновения местного прогрессирования у пациенток из группы исследования составило 1 год 5 мес, 2 года, 2 года 9 мес.

Характеристики пациенток Patient characteristics

Показатель Parameter	Группа исследования (первичная гормонотерапия), n = 30 Experimental group (primary hormone therapy), n = 30	Контрольная группа (операция + первичная гормонотерапия), n = 30 Control group (surgery + primary hormone therapy), n = 30
Возраст пациенток, лет Patient age, years	65–90 (78,5)	66–84 (72,0)
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):		
I	18 (60,0)	18 (60,0)
IIA	9 (30,0)	9 (30,0)
IIIB	3 (10,0)	3 (10,0)
Экспрессия эстрогеновых рецепторов >250 (H-score), n (%) Estrogen receptor expression >250 (H-score), n (%)	17 (56,6)	16 (53,3)
Вид гормонотерапии, n (%): Type of hormone therapy, n (%):		
селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов selective estrogen receptor modulators	19 (63,3)	19 (63,3)
ингибиторы ароматазы aromatase inhibitors	11 (36,7)	11 (36,7)
Объем операции, n (%): Volume of surgery, n (%):		
радикальная мастэктомия radical mastectomy	–	2 (6,67)
мастэктомия + биопсия сигнального лимфатического узла mastectomy + sentinel lymph node biopsy	–	19 (63,3)
радикальная секторальная резекция radical sectorial resection	–	1 (3,33)
секторальная резекция + биопсия сигнального лимфатического узла sectorial resection + sentinel lymph node biopsy	–	8 (26,6)

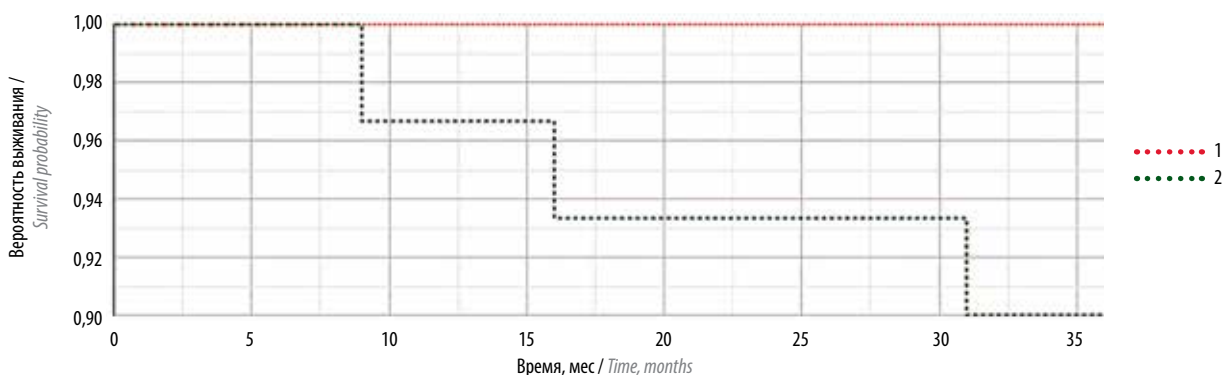


Рис. 1. Трехлетняя выживаемость без местного прогрессирования/рецидива: 1 – пациентки, получающие комплексное лечение; 2 – пациентки, получающие первичную гормонотерапию. 95 % доверительный интервал $(-\infty; 3,8415)$, $p = 0,078$

Fig. 1. Three-year local relapse-free survival: 1 – patients receiving comprehensive treatment; 2 – patients receiving primary hormone therapy. 95 % confidence interval $(-\infty; 3.8415)$, $p = 0.078$

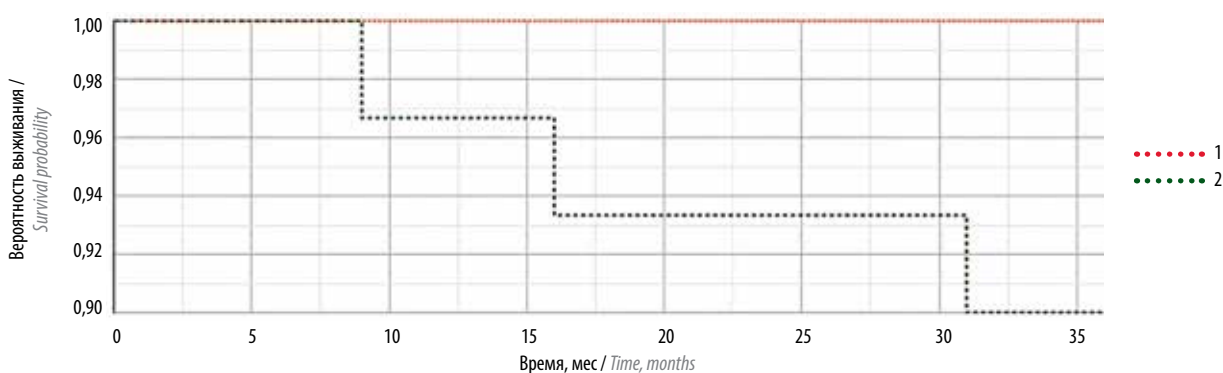


Рис. 2. Трехлетняя выживаемость без отдаленного метастазирования: 1 – пациентки, получающие комплексное лечение; 2 – пациентки, получающие первичную гормонотерапию. 95 % доверительный интервал $(-\infty; 3,8415)$, $p = 0,078$

Fig. 2. Three-year distant metastasis-free survival: 1 – patients receiving comprehensive treatment; 2 – patients receiving primary hormone therapy. 95 % confidence interval $(-\infty; 3.8415)$, $p = 0.078$

В контрольной группе также зафиксировано прогрессирование заболевания в 3 (10 %) случаях, но оно было связано с появлением отдаленных метастазов в костях. При этом время до прогрессирования составило 9 мес, 1 год 4 мес, 2 года 7 мес. В исследуемой группе, напротив, случаев с появлением отдаленных метастазов за данный период не наблюдалось. Показатель 3-летней выживаемости без отдаленного метастазирования составил 90 и 100 % соответственно (рис. 2).

Таким образом, формально не было получено статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в показателях выживаемости между группами больных с консервативным и комплексным лечением, включая выживаемость без прогрессирования (рис. 3). Однако была обнаружена определенная закономерность между видом проводимого лечения и характером прогрессирования: при использовании только системного лечения в виде первичной ГТ были выявлены только случаи с местным ростом опухолевого узла, тогда как при проведении комплексного лечения (операция + ГТ) у па-

циентов были зафиксированы случаи с появлением отдаленных метастазов. Аналогичные результаты по локальному контролю при использовании первичной ГТ находят отражение в литературе. Ввиду небольшого наблюдения (3 года) и числа больных с развитием прогрессирования заболевания медиана времени до прогрессирования не установлена.

Если же говорить о показателях, которые потенциально могут повлиять на результаты лечения, то их можно разделить на 3 категории: связанные с характеристиками пациенток (возраст, наличие серьезной сопутствующей патологии), опухолевые параметры (поражение аксиллярных лимфатических узлов, размеры опухолевого узла, уровни экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, Ki-67, степень гистологической злокачественности) и вид используемой ГТ. На данный момент нами были рассмотрены только опухолевые параметры и вид ГТ. Было отмечено, что у всех пациенток с возникшим прогрессированием в качестве ГТ использовался тамоксифен, что подтверждается данными литературы, которые описывают

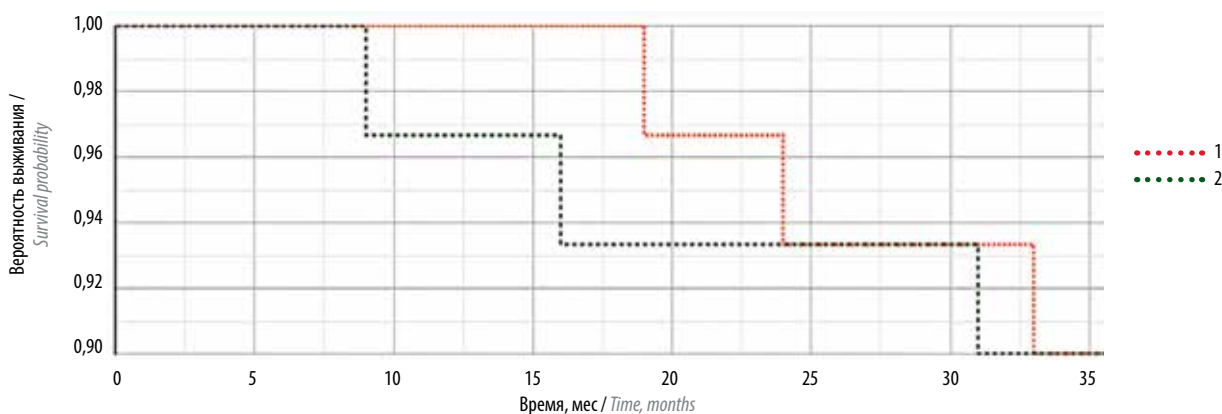


Рис. 3. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования: 1 – пациентки, получающие первичную гормонотерапию; 2 – пациентки, получающие комплексное лечение. 95 % доверительный интервал $(-\infty; 3,8415)$, $p = 0,971613$

Fig. 3. Three-year progression-free survival: 1 – patients receiving primary hormone therapy; 2 – patients receiving comprehensive treatment. 95 % confidence interval $(-\infty; 3.8415)$, $p = 0.971613$

меньшую его эффективность по сравнению с препаратами из группы ИА. Помимо этого, все пациентки с развитием прогрессирования имели II стадию заболевания, а соответственно, и большие размеры опухолевого узла, что также является неблагоприятным фактором по данным ряда исследований с использованием первичной ГТ. Связи между остальными параметрами и развитием прогрессирования выявлено не было.

Обсуждение

В большинстве исследований по сравнению первичной ГТ и хирургического лечения с адъювантной ГТ или без нее у пациенток с ЭР-положительным операбельным РМЖ, описанных в литературе и имевших достаточно длительные периоды наблюдения, не было продемонстрировано различий ни в общей выживаемости, ни в BCSS, несмотря на более плохой локальный контроль над заболеванием.

Применение первичной ГТ не входит в действующие стандарты лечения пациенток с гормонозависимым РМЖ, но тем не менее иногда используется в клинической практике (в основном при наличии противопоказаний к проведению стандартной терапии).

В рекомендациях Общества гериатрической онкологии (SIOG) и EUSOMA за 2012 г. сказано, что первичная ГТ может быть приемлемым методом лечения пожилых пациенток со специфическими характеристиками,

такими как ЭР-положительные опухоли, короткая ожидаемая продолжительность жизни (<2 или 3 лет) и противопоказания к проведению операции.

В нашем исследовании не было получено статистически значимых различий по показателям выживаемости (выживаемость без прогрессирования, выживаемость без метастазирования и выживаемость без развития рецидива или местного прогрессирования) между группами пациенток с применением первичной ГТ и стандартного комплексного лечения, хотя и прослеживается определенная взаимосвязь между характером прогрессирования и видом проводимого лечения. Результаты, описывающие потенциальную взаимосвязь прогрессирования и опухолевых характеристик, оказались сопоставимыми с данными литературы: в случае прогрессирования у пациенток имелись более крупные опухоли, а в качестве ГТ использовался препарат из группы СМЭР.

Выводы

В силу объективных причин, с одной стороны (сопутствующая патология), и отношения пожилых пациенток к лечению (особенно к хирургическому) – с другой, использование первичной ГТ как метода лечения гормонозависимого РМЖ у пожилых пациенток имеет право на существование в реальной клинической практике, но требует дальнейшего изучения вопроса для выделения более четких показаний к его назначению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kiderlen M., Walsh P., Bastiaannet E. et al. Treatment strategies and survival of older breast cancer patients – an international comparison between the Netherlands and Ireland. *PLoS One* 2015;10(2):e0118074. DOI: 10.1371/journal.pone.0118074.
- Panal M., Sánchez-Mendez J., Revello R. et al. Primary hormonal therapy for elderly breast cancer patients: single institution experience. *Gynecol Obstet Invest* 2015;80(1):10–4. DOI: 10.1159/000368229.
- Smith I., Fribbens C. Management of breast cancer in older and frail patients. *Breast* 2015;24: S159–62. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.037.
- Chan S., Chan P., Seah M. et al. Limiting the use of primary endocrine therapy in elderly women with breast cancer. *Ann Acad Med* 2014;43(9):469–72.
- Pepping R., Portielje J., Water W. et al. Primary endocrine therapy in older women with breast cancer. *Curr Geriatr Rep* 2017;6(4):239–46. DOI: 10.1007/s13670-017-0223-z.
- Umit Ugurlu M., Gulluoglu B. Impact of older age on local treatment decisions. *Breast* 2019;48S1: S57–61. DOI: 10.1016/S0960-9776(19)31125-7.
- De Glas N., Jonker J., Bastiaannet E. et al. Impact of omission of surgery on survival of older patients with breast cancer. *Brit J Surg* 2014;101(11):1397–404. DOI: 10.1002/bjs.9616.
- Hilton J., Arnaout A., Clemons M. Primary endocrine therapy as an approach for patients with localized breast cancer deemed not to be surgical candidates. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(1):53–8. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000026.
- Mustacchi G., Scanni A., Capasso I. et al. Update of the Phase III trial “GRETA” of surgery and tamoxifen *versus* tamoxifen alone for early breast cancer in elderly women. *Future Oncology* 2015;11(6):933–41. DOI: 10.2217/fon.14.266.
- Johnston S., Cheung K. The role of primary endocrine therapy in older women with operable breast cancer. *Future Oncology* 2015;11(10):1555–65. DOI: 10.2217/fon.15.13

Вклад авторов

A.Г. Манихас: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;
Д.С. Пасекова: сбор и анализ данных, написание текста рукописи, обзор литературы по теме статьи.
Authors' contributions

A.G. Manikhas: development of research design, editing the article;
D.S. Pasekova: collecting and analyzing data, writing the article, reviewing the literature on the theme of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.С. Пасекова/D.S. Pasekova: <https://orcid.org/0000-0003-1155-6808>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» 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 local ethics committee of A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.04.2021. Принята к публикации: 27.04.2021.

Article submitted: 06.04.2021. Accepted for publication: 27.04.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-39-45



Осложнения раннего послеоперационного периода у пациенток с раком молочной железы после различных вариантов хирургического лечения

А.Х. Исмагилов¹, В.Е. Карасев²

¹Кафедра пластической хирургии, кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

²БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1

Контакты: Владимир Евгеньевич Карасев kobra919@yandex.ru

Введение. Учитывая неуклонный и интенсивный рост заболеваемости раком молочной железы, проблема развития ранних осложнений реконструктивных операций в зависимости от особенностей хирургического вмешательства остается актуальной.

Цель исследования – изучение особенностей течения раннего послеоперационного периода у пациенток с раком молочной железы после различных вариантов хирургического лечения.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ данных клинического обследования, а также лабораторных и инструментальных методов диагностики 353 женщин с раком молочной железы с I до IIIA стадии после различных вариантов хирургического лечения и 40 пациенток после маммопластики.

Результаты и выводы. Показано, что ни одномоментные, ни отсроченные реконструктивные операции после радикальной мастэктомии не увеличивают частоту развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Одномоментная реконструкция молочной железы с помощью экспандера может использоваться у больных с I–IIIA стадиями опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивные операции, ранние осложнения, серома, гематома

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Карасев В.Е. Осложнения раннего послеоперационного периода у пациенток с раком молочной железы после различных вариантов хирургического лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):39–45. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-39-45.

Early postoperative complications in patients operated on for breast cancer using different surgical techniques

A. Kh. Ismagilov¹, V. E. Karasev²

¹Department of Plastic Surgery, Department of Oncology, Radiology, and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Russia;

²Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia

Contacts: Vladimir Evgenyevich Karasev kobra919@yandex.ru

Background. Given the steady and intense increase in the incidence of breast cancer, the problem of the development of early complications of reconstructive operations, depending on the characteristics of surgery, remains urgent.

Objective: to analyze the characteristics of the early postoperative period in patients operated on for breast cancer using different surgical techniques.

Materials and methods. A comparative analysis of clinical examination data was carried out, as well as laboratory and instrumental diagnostic methods for 353 women with stage I to IIIA breast cancer after various surgical treatment options and 40 patients after mammoplasty.

Results and conclusions. It has been shown that neither single-step nor delayed reconstructive operations after radical mastectomy increase the incidence of complications in the early postoperative period. Single-step breast reconstruction with the help of an expander can be used in patients with I–IIIA stages of the tumor process.

Key words: breast cancer, reconstructive operations, early complications, seroma, hematoma

For citation: Ismagilov A. Kh., Karasev V. E. Early postoperative complications in patients operated on for breast cancer using different surgical techniques. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17 (2):39–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-39-45.

Введение

В последние годы в разных странах отмечается неуклонный и интенсивный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 70 000 новых случаев данной патологии [1, 2]. За последние 20 лет в России заболеваемость РМЖ выросла на 64 %. Данный феномен ученые связывают с улучшением качества диагностики, а также со старением населения [3].

Хирургическое лечение является основным методом лечения РМЖ и применяется как в монотерапии, так и при комплексном/комбинированном лечении данной патологии [4]. Современная стратегия хирургического лечения РМЖ направлена на решение 2 основных задач: надежного излечения от рака и создания благоприятных условий для реконструкции молочной железы [5]. В Российской Федерации показатель хирургической активности является одним из самых высоких и доходит по отдельным регионам до 95 % [6]. В последние годы все большую популярность приобретает реконструкция молочной железы с использованием эндопротезов. По данным Американского общества пластических хирургов, в 2017 г. на долю реконструкций с использованием аутологичных тканей приходилось 18,2 % всех операций, двухэтапная методика с использованием тканевых экспандеров и имплантатов применялась в 70,3 % случаев, в 11,5 % — одноэтапная методика с использованием только имплантата [7].

Риски, связанные с реконструкцией молочной железы, включают гнойно-септические осложнения, некроз лоскута, имплантата, развитие капсулярной контрактуры [8, 9]. В последние годы в онкохирургии все большую популярность приобретают методы реконструкции молочной железы с использованием силиконовых имплантатов. Согласно статистике, в мире ежегодно устанавливается около 1,5 млн силиконовых эндопротезов [10]. Однако проблема развития осложнений реконструктивных операций в зависимости от особенностей хирургического вмешательства остается актуальной.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей течения раннего послеоперационного периода у пациенток с РМЖ после различных вариантов хирургического лечения.

Материалы и методы

Нами выполнено открытое одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в ходе

которого осуществлен сравнительный анализ данных клинического обследования, а также лабораторных и инструментальных методов диагностики 393 женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Согласно дизайну исследования, в 1-ю группу вошли женщины ($n = 141$), которым была проведена радикальная мастэктомия, во 2-ю группу — пациентки ($n = 133$), которые перенесли радикальную мастэктомию с одномоментной пластикой молочной железы, в 3-ю группу ($n = 79$) — женщины, перенесшие радикальную мастэктомию с отсроченной пластикой молочной железы; 4-ю группу составили 40 здоровых женщин с плановой пластикой молочной железы по эстетическим показаниям ($n = 40$).

Критериями включения в исследование являлись наличие инфильтрирующего протокового РМЖ (люминального типа А) от I до IIIA стадии; одностороннее поражение молочной железы; отсутствие до включения и на протяжении всего исследования факторов, существенно влияющих на гормональный фон (беременность, аборт, прием/смена гормональных препаратов, операции на органах эндокринной системы, оперативные вмешательства, проводимые с использованием местной и/или общей анестезии, стресс и т. п.); отсутствие признаков острых заболеваний, обострения или декомпенсации хронических воспалительных заболеваний органов и систем на момент обследования и за 2 нед до его начала. Среди пациенток 105 женщин имели I стадию опухолевого процесса, 86 — IIА стадию, 86 — IIВ стадию, 76 — IIIА стадию. Статистически значимых различий по распределению пациенток с разными стадиями по группам не обнаружено.

Критериями исключения являлись возраст >40 лет или <18 лет; наличие метастазирования; некомпенсированная сопутствующая терапевтическая, гинекологическая и/или хирургическая патологии; отказ от участия в исследовании, в том числе нарушение лечебно-охранительного режима в послеоперационном периоде; индивидуальная непереносимость используемых препаратов; участие в другом исследовании; отсутствие визуализации изображения объемного образования при ультразвуковом и лучевых методах исследования при наличии гена *BRCA*.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных. Дизайн, материалы и методы, а также форма информированного согласия участников исследования были одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013).

Одномоментную реконструкцию молочной железы осуществляли сразу после проведения мастэктомии в 2 этапа с первичной дермотензией анатомическим экспандером с последующей заменой на имплантат. Отсроченные операции проводили через 6 мес после мастэктомии также в 2 этапа. Текстурированные имплантаты были установлены 118 (55,7 %) пациенткам, имплантаты с полиуретановым покрытием – 94 (44,3 %). Пациенткам, имеющим I стадию РМЖ, хирургическое лечение сочетали с гормонотерапией. При II стадии опухолевого процесса наряду с хирургическим вмешательством проводили химиотерапию. Алгоритм лечения женщин с IIIA стадией РМЖ включал мастэктомию, гормонотерапию, химиотерапию и лучевую терапию.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 на базе Windows (Excel 5.0) с оценкой достоверности с помощью методов непараметрической статистики и корреляционного анализа.

Результаты

У большинства пациенток ранний послеоперационный период протекал благоприятно, осложнения зафиксированы у 42 (11,9 %) пациенток, в том числе у 18 (12,8 %) пациенток 1-й группы, 14 (10,5 %) пациенток 2-й группы, 8 (10,1 %) пациенток 3-й группы и у 2 (5 %) 4-й группы (рис. 1). Таким образом, доля пациенток с осложнениями была наибольшей в 1-й группе: на 21,9 % по сравнению с 2-й группой ($p = 0,048$), на 26,7 % по сравнению с 3-й группой ($p = 0,045$) и в 2,56 раза по сравнению с 4-й группой ($p = 0,00032$). Частота осложнений во 2-й группе отличалась от таковой в 3-й группе на 4 %, что не являлось статистически значимым ($p = 0,96$). Установлена корреляционная связь средней степени между наличием послеоперационных осложнений и видом хирургического лечения ($G = 0,32, p = 0,029$).

Среди осложнений раннего послеоперационного периода наиболее часто отмечалась серома (28 случаев, 7,9 % общего числа прооперированных женщин). Наибольшая частота формирования серомы наблюдалась в 1-й группе – 7,8 %, что на 3,8 % выше по сравнению с 2-й группой ($p = 0,93$), на 23,3 % – по сравнению с 3-й группой ($p = 0,79$) и на 56 % по сравнению с 4-й группой ($p = 0,74$) (рис. 2). Во 2-й группе частота формирования серомы превышала показатель 3-й группы на 18,8 % ($p = 0,12$), 4-й группы – на 50,4 % ($p = 0,17$), однако эти различия не были статистически значимыми.

Второе место среди осложнений раннего послеоперационного периода занимала гематома (14 (4 %) случаев). Частота гематом в 1-й группе превышала аналогичный показатель во 2-й группе на 13,2 % ($p = 1,0$), в 3-й группе – на 12,1 % ($p = 1,0$). Различия между 2-й и 3-й группами были статистически незначимы ($p = 0,99$), в 4-й группе гематомы не зафиксированы.

Третье место среди осложнений раннего послеоперационного периода занимали гнойно-инфекционные осложнения (11 (3,1 %) случаев). Их частота в 1-й группе превышала аналогичный показатель во 2-й группе на 17,9 ($p = 0,93$), в 3-й группе – на 40,1 % ($p = 0,99$). Различия между 2-й и 3-й группами были статистически незначимы ($p = 1,0$), в 4-й группе гнойно-инфекционные осложнения не зафиксированы. Установлена корреляционная связь слабой степени между видом осложнения и вариантом оперативного вмешательства ($G = 0,27, p = 0,033$). Статистически значимых различий между частотой осложнений у пациенток с разным типом имплантатов не установлено.

При детальном анализе развития осложнений в зависимости от стадии РМЖ установлено, что во всех группах наибольшая частота развития ранних послеоперационных осложнений была характерна для пациенток с IIIA стадией. Так, в 1-й группе частота

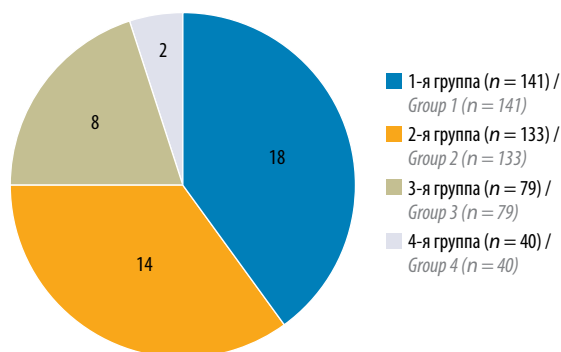


Рис. 1. Распределение пациенток с осложнениями в раннем послеоперационном периоде по группам

Fig. 1. Distribution of patients with complications in the early postoperative period by groups

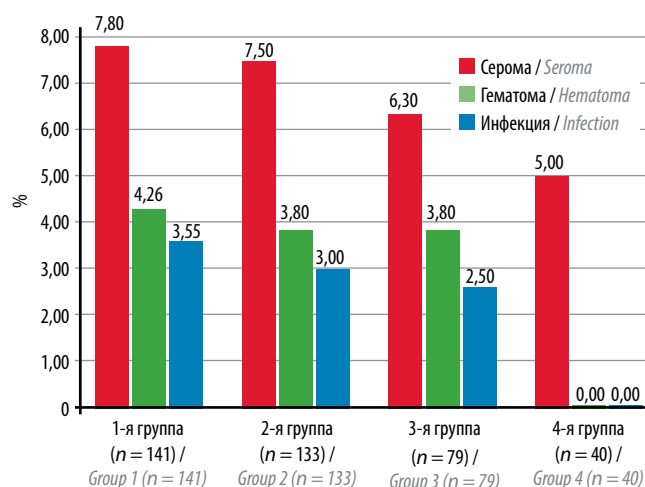


Рис. 2. Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде в группах в зависимости от вида хирургического лечения

Fig. 2. Incidence of complications in the early postoperative period in the groups depending on the type of surgery

осложнений у пациенток с ША стадией была в 3 раза выше по сравнению с пациентками с I стадией ($p = 0,043$), в 2,4 раза — по сравнению с ПА стадией ($p = 0,18$), в 1,6 раза — по сравнению с ПВ стадией ($p = 0,52$).

Сходная тенденция отмечалась во 2-й и 3-й группах. Во 2-й группе частота осложнений у пациенток с ША стадией была в 3,7 раза выше по сравнению с пациентками с I стадией ($p = 0,044$), в 4,2 раза — по сравнению с ПА стадией ($p = 0,04$), в 1,3 раза — по сравнению с ПВ стадией ($p = 0,54$). В 3-й группе частота осложнений у пациенток с ША стадией была в 2,2 раза выше по сравнению с ПА стадией ($p = 0,39$) и в 1,3 раза — по сравнению с ПВ стадией ($p = 0,68$). Статистически значимых различий частоты осложнений у пациенток по стадиям между группами не выявлено. Установлена корреляционная связь средней степени между стадией РМЖ и частотой развития осложнений ($G = 0,41, p = 0,028$). Показатель эффективности лечения в отношении развития осложнений составил в 1-й группе 74,5 %, во 2-й группе — 78,9 %, в 3-й группе — 79,7 %, в 4-й группе — 90 %, различия не были статистически значимы, что свидетельствует о том, что реконструктивные операции после радикальной мастэктомии по поводу РМЖ, как одномоментные, так и отсроченные, не увеличивают частоту развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Обсуждение

Известно, что технические особенности мастэктомии, которую чаще всего проводят с одномоментной лимфаденэктомией, а также последующая реконструкция молочной железы предрасполагают к развитию различных осложнений, в том числе к формированию постмастэктомического синдрома, характеризующегося разнообразием симптомов и клинических форм, таких как лимфорея, болевой синдром, лимфостаз, ограничение движений в плечевом суставе, брахиоплексопатия [11, 12].

Самым распространенным осложнением мастэктомии является лимфорея или серома в результате нарушения пассажа лимфы в верхней конечности на стороне операции после подмышечной лимфодиссекции. Частота встречаемости данного осложнения, по данным литературы, может варьировать от 3 до 90 % [9, 12–15]. В нашем исследовании самым частым осложнением раннего послеоперационного периода также являлась серома, частота развития которой составила 7,9 % от общего числа прооперированных, что полностью согласуется с данными литературы.

Серомы приводят к замедленному заживлению ран, увеличивают риск инфицирования, а также некроза кожного лоскута, становятся причиной дискомфорта для пациентов, связанного с длительным пребыванием в стационаре, повторными визитами в клинику. В литературе отмечено, что одним из факторов риска развития сером является метаболический синдром, кото-

рый осложняет послеоперационный период больных РМЖ, увеличивая продолжительность лимфореи, несмотря на выполнение миопластики после радикальной мастэктомии [16]. Кроме того, образование сером может препятствовать началу адьювантной терапии [12, 14, 17].

Другой серьезной проблемой, возникающей после мастэктомии, является лимфостаз верхней конечности [11], частота которого, по данным литературы, варьирует в пределах 35–85 % [18]. Среди вторичных лимфедем лимфатические отеки после мастэктомии занимают особое место, поскольку они отличаются своеобразием этиологии и патогенеза, комплексного лечения и реабилитации. Клиническое течение таких лимфатических отеков связано с послеоперационной лимфореей, функциональной патологией мышц плечелопаточного региона и верхних ребер, сдавлением сосудисто-нервного пучка в области верхней апертуры грудной клетки, а также с брахиоплексопатией. В нашем исследовании частота развития лимфостаза у женщин, перенесших мастэктомию, не превышала 9 %.

Ряд авторов отмечают, что включение в протокол лечения лучевой терапии повышает риск развития лимфатического отека [18]. Также показано, что у женщин, страдающих ожирением, риск развития лимфедемы выше, чем у женщин с нормальной массой тела [19].

В нашем исследовании гематома была 2-м по частоте встречаемости осложнением раннего послеоперационного периода, частота ее составила 4 % (14 случаев). Несмотря на то, что большее число гематом зафиксировано в группе женщин, перенесших мастэктомию без реконструкции, различия не были статистически значимыми. В группе здоровых женщин, прооперированных в объеме аугментационной маммопластики, развития данного осложнения удалось избежать. Отечественные и зарубежные авторы сообщают о частом развитии гематом в послеоперационном периоде после различных хирургических вмешательств на молочной железе. По данным литературы, факторами риска развития гематом в послеоперационном периоде являются курение, ожирение, увеличение груди, лечение антикоагулянтами и пожилой возраст [20, 21]. Как правило, ранние клинически значимые послеоперационные гематомы развиваются в течение первых 12–48 ч после операции, реже гематома появляется через несколько дней или недель после оперативного вмешательства.

Инфекционные осложнения раннего послеоперационного периода в нашем исследовании были зарегистрированы у 11 (3,1 %) пациенток, перенесших мастэктомию, нагноение ложа эндопротеза наблюдалось в 2 (1,5 %) случаях при немедленной реконструкции и в 1 (1,3 %) случае при отсроченной, что согласуется с данными литературы. В исследованиях других

авторов отмечается, что перипротезная инфекция остается частым осложнением после имплантационной реконструкции молочной железы, составляя от 1 до 35 % случаев [22–24]. Данное осложнение является серьезной угрозой для пациенток с реконструкцией молочной железы, поскольку может привести к удалению имплантата и неудовлетворительным результатам реконструкции [23]. Исследования зарубежных авторов показали, что повышенный риск развития гнойно-септических осложнений имеют женщины с большим размером груди, страдающие ожирением, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, никотинозависимостью, а также больные, получающие лучевую и химиотерапию [22, 25]. В ряде исследований выявлена зависимость частоты инфекционных осложнений от типа хирургического вмешательства. По мнению J. H. Song и соавт., двухэтапные операции связаны с большим риском развития инфекционных осложнений послеоперационного периода, что может быть связано с более высоким риском развития восходящей инфекции от эндогенной флоры кожи во время процедуры раздувания экспандера [24]. Ранняя замена имплантатов может предотвращать развитие серьезных инфекционных осложнений.

Мы осуществляли замену экспандера на имплантат через 4–6 мес, при этом частота развития инфекцион-

ных осложнений у пациенток, перенесших немедленную реконструкцию, существенно не отличалась от таковой в группе женщин с отсроченной реконструкцией, случаи развития инфекционных осложнений были единичными. При этом инфекционные осложнения чаще регистрировались у женщин с II и III стадиями РМЖ, что, вероятно, связано с применением у данной категории женщин лучевой и химиотерапии.

Выводы

Таким образом, наше исследование показало, что проведение радикальной мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочной железы с помощью экспандера не увеличивает частоту развития ранних послеоперационных осложнений и не препятствует назначению дополнительных методов терапии в комплексном лечении пациенток с РМЖ. Данный вид оперативного вмешательства может использоваться у больных с I, IIА, IIВ и IIIА стадиями опухолевого процесса. При IV стадии РМЖ, при отечно-инфильтративных формах, прогрессировании основного заболевания (наличие отдаленных метастазов), а также наличии тяжелой соматической патологии проведение одномоментной реконструкции молочной железы, по нашему мнению, нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Босиева А.Р., Зикиряходжаев А.Д., Ермошенкова М.В. и др. Современные аспекты органосохраняющих операций после неoadъювантной лекарственной терапии у больных раком молочной железы CT 1–3N0–3M0. Вопросы онкологии 2020;66(4):376–80. [Bosieva A.R., Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshenkova M.V. et al. Current aspects of organ-preserving surgery after neoadjuvant drug therapy in patients with CT 1–3N0–3M0 breast cancer. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2020;66(4):376–80. (In Russ.)].
2. Тошева М.И., Шоломов И.И., Шоломова Е.И. Критерии эффективности раннего восстановительного лечения послеоперационных верхних плечоспатий. Саратовский научно-медицинский журнал 2017;13(1):57–61. [Tosheva M.I., Sholomov I.I., Sholomova E.I. Effectiveness criteria of early rehabilitative treatment of patients with postoperative upper plexopathy. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017;13(1):57–61. (In Russ.)].
3. Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И. и др. Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адъювантной гормонотерапии (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(3):55–63. [Kravchenko D.N., Parokonnaya A.A., Nechushkin M.I. et al. Breast cancer in young patients. Peculiarities of prognosis and adjuvant hormone therapy (a literature review). *Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(3):55–63. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract8466-75.
4. Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А., Канахина Л.Б. и др. Реконструктивно-пластические операции с использованием экспандера/импланта и лучевая терапия при раке молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2020;20(1):1–14. [Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A., Kanakhina L.B. et al. Reconstructive plastic surgery with an expander/implant and radiation therapy for breast cancer. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology* 2020;20(1):1–14. (In Russ.)].
5. Винник Ю.А., Фомина С.А., Гринева А.Ю. Непосредственные результаты реконструкции молочной железы с использованием эндопротезов у больных раком молочной железы. Science Rise 2016;3(21):23–7. [Vinnik Yu.A., Fomina S.A., Grineva A.Yu. The improvement of results of the complex treatment of patients with BC by means of determination of indications for using the different variants of reconstructive-plastic operations. *Science Rise* 2016;3(21):23–7. (In Russ.)]. DOI: 10.15587/2313-8416.2016.67471.
6. Степаныч Н.Г., Ярема В.И., Ронзин А.В. и др. Возможности реконструкции молочной железы после радикальных хирургических операций (обзор литературы). Московский хирургический журнал 2020;(2):69–76. [Stepanyants N.G., Yarema V.I., Ronzin A.V. et al. Opportunities for breast reconstruction after radical surgery (literature review). *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal* 2020;(2):69–76. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.2.69-76.
7. Meshulam-Derazon S., Shay T, Lewis S, Adler N. et al. Immediate breast reconstruction: comparative outcome

- study of one-stage direct-to-implant and two-stage/tissue expander techniques. *Isr Med Assoc J* 2018;20(6):340–4.
8. Апанасевич В.И., Гулян И.С., Никифорова Н.О. и др. Лучевая терапия и реконструкция молочной железы. Тихоокеанский медицинский журнал 2020;4(82):10–4. [Apanasevich V.I., Gulian I.S., Nikiforova N.O. et al. Radiation therapy and breast reconstruction. *Tikhooeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2020;4(82):10–4. (In Russ.)]. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-10-14.
 9. Плаксин С.А. Поздние серомы после протезирования молочной железы. *Новости хирургии* 2019;27(4):402–8. [Plaksin S.A. Late seromas after implant-based breast enlargement surgery. *Novosti Khirurgii = News of Surgery* 2019;27(4):402–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.4.402.
 10. Приходько К.А., Птух Е.Я., Стегний К.В. Одномоментная реконструкция молочной железы с использованием имплантатов и ацеллюлярного дермального матрикса. Тихоокеанский медицинский журнал 2017;67(1):93–5. [Prikhodko K.A., Ptukh E.Ya., Stegnyy K.V. Immediate breast reconstruction using implants and acellular dermal matrix. *Tikhooeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2017;67(1):93–5. (In Russ.)].
 11. Имангалиев Е.А. Опыт применения модифицированной мастэктомии с трансспекторальной лимфодиссекцией. *Онкология и радиология Казахстана* 2016;3(41):193–4. [Imangaliyev E.A. The experience of applying the modified mastectomy with lymphodissection. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana = Oncology and radiology of Kazakhstan* 2016;3(41):193–4. (In Russ.)].
 12. Демко А.Н., Бесов С.Н., Викторов И.Л. и др. Применение глюкокортикостероидов при длительной лимфореи у больных, прооперированных по поводу рака молочной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2017;(1):33–6. [Demko A.N., Besov S.N., Viktorov I.L. et al. Use of glucocorticosteroids in long-term lymphorrhea in patients operated on for breast cancer. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2017;(1):33–6. (In Russ.)].
 13. Исмагилов А.Х., Шакирова Г.И. Использование миопластики подмышечной области лоскутом малой грудной мышцы для профилактики сером после радикальных мастэктомий. *Казанский медицинский журнал* 2016;97(3):449–53. [Ismagilov A.Kh., Shakirova G.I. Use of axillary myoplasty with a small pectoral muscle flap for prevention of grey after radical mastectomies. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2016;97(3):449–53. (In Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2016-449.
 14. Van Bastelaar J., Granzier R., Van Roozendaal L.M. et al. A multi-center, double blind randomized controlled trial evaluating flap fixation after mastectomy using sutures or tissue glue versus conventional closure: protocol for the seroma reduction after mastectomy (SAM) trial. *BMC Cancer* 2018;18(1):830. DOI: 10.1186/s12885-018-4740-8.
 15. Granzier R.W.Y., J. van Bastelaar, J. van Kuijk S.M. et al. Reducing seroma formation and its sequelae after mastectomy by closure of the dead space: the interim analysis of a multicenter, double-blind randomized controlled trial (SAM trial). *Breast* 2019;46:81–6. DOI: 10.1016/j.breast.2019.05.002.
 16. Венедиктов М.В., Лапочкина Н.П. Метаболический синдром как причина длительной лимфореи после радикальной мастэктомии у больных раком молочной железы. В сб.: *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Ивановская государственная медицинская академия* 2016;371–2. [Venediktov M.V., Lapochkina N.P. Metabolic syndrome as a cause of long-term lymphorrhea after radical mastectomy in breast cancer patients. In the collection: *Medical-biological, clinical and social issues of human health and pathology. Ivanovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya = Ivanovo State Medical Academy* 2016;371–2. (In Russ.)].
 17. Варабова И.М., Османов А.О., Тагирова А.Г. и др. Объемы и продолжительность лимфореи после хирургических вмешательств на молочной железе. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии* 2017;4(25):43–7. [Osmanov A.O., Tagirova A.G., Fatuev O.E. The volume and duration of lymphorrhea after surgical interventions on the mammary gland. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of Dagestan State Medical University* 2017;4(25):43–7. (In Russ.)].
 18. Маркизова Е.В. Проблемы нарушения лимфодинамики верхней конечности у пациенток после мастэктомии и лимфодиссекции. В сб.: *Юность Большой Волги. Сборник статей лауреатов XIX Межрегиональной конференции-фестиваля научного творчества учащейся молодежи 2017. С. 426–428. [Markizova E.V. Problems of impaired upper limb lymphodynamics in patients after mastectomy and lymphodissection. In the collection: *Youth of the Big Volga. Collection of articles by the winners of the XIX Interregional Conference-Festival of Scientific Creativity of Young Students* 2017. Pp. 426–428. (In Russ.)].*
 19. Greene A.K., Zurakowski D., Goss J.A. Body mass index and lymphedema morbidity: comparison of obese versus normal-weight patients. *Plast Reconstr Surg* 2020;146(2):402–7. DOI: 10.1097/PRS.0000000000007021.
 20. Kaoutzanis C., Winocour J., Gupta V. et al. Incidence and risk factors for major hematomas in aesthetic surgery: analysis of 129,007 patients. *Aesthet Surg* 2017;37(10):1175–85. DOI: 10.1093/asj/sjx062.
 21. Nguyen B.N., Barta R.J., Stewart C.E. et al. Toradol following breast surgery: is there an increased risk of hematoma? *Plast Reconstr Surg* 2018;141(6):814–7. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004361.
 22. Piper M.L., Roussel L.O., Koltz P.F. et al. Characterizing infections in prosthetic breast reconstruction: a validity assessment of national health databases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017;70(10):1345–53. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.05.004.
 23. Ozturk C., Ozturk C.N., Platek M. et al. Management of expander- and implant-associated infections in breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* 2020;44(6):2075–82. DOI: 10.1007/s00266-020-01923-8.
 24. Song J.H., Kim Y.S., Jung B.K. et al. Salvage of infected breast implants. *Arch Plast Surg* 2017;44(6):516–22. DOI: 10.5999/aps.2017.01025.
 25. Banuelos J., Sabbagh M.D., Roh S.G. et al. Infections following immediate implant-based breast reconstruction: a case-control study over 11 years. *Plast Reconstr Surg* 2019;144(6):1270–7. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006202.

Вклад авторов

А.Х. Исмагилов, В.Е. Карасев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа и их анализ, обзор публикаций по теме исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov, V.E. Karasev: development of research design, obtaining data for analysis and analysis of data obtained, reviewing publications on the theme of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Карасев / V.E. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-6134-8719>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 58 dated 14.11.2013). All patients signed written informed consent to participate in the study and publish their data.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-46-57



Поражения молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом

И.В. Высоцкая¹, И.А. Гладиллина², В.Ю. Кирсанов¹, Н.В. Понедельникова², Е.А. Ким¹, В.Е. Пономарев¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Елена Анатольевна Ким helene-kim@yandex.ru

В статье рассматривается своеобразная группа заболеваний молочной железы, относящаяся к категории В3 по классификации BI-RADS, – так называемые поражения с неопределенным злокачественным потенциалом. Приводятся основные сведения, касающиеся их биологического поведения и современных тактических подходов к ведению пациенток с подобными изменениями в молочной железе. Рассматривается возможность консервативного ведения, а также минимизация хирургического пособия в случаях показаний к нему – до вакуумной аспирационной биопсии. Помимо этого обсуждается значимость данных заболеваний для последующего развития преинвазивного и инфильтративного рака.

Ключевые слова: папиллярные поражения, радиальный рубец, лобулярная неоплазия, филоидные опухоли, атипичные гиперплазии, вакуумная аспирационная биопсия, преинвазивный рак, инфильтративный рак молочной железы

Для цитирования: Высоцкая И.В., Гладиллина И.А., Кирсанов В.Ю. и др. Поражения молочной железы с неопределенным злокачественным потенциалом. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):46–57. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-46-57.

Lesions of the breast with uncertain malignant potential

I. V. Vysotskaya¹, I. A. Gladilina², V. Yu. Kirsanov¹, N. V. Ponedelnikova², E. A. Kim¹, V. E. Ponomarev¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Elena Anatolyevna Kim helene-kim@yandex.ru

The article deals with a peculiar group of breast diseases, which belongs to the B3 category according to the BI-RADS classification, the so-called lesions with undefined malignant potential. The basic information concerning their biological behavior and modern tactical approaches to the management of patients with similar changes in the mammary gland are presented. The possibility of conservative management, as well as the minimization of surgical aid, in cases of indications for it, up to vacuum aspiration biopsy is being considered. In addition, the significance of these diseases for the subsequent development of pre-invasive and infiltrative cancer is discussed.

Key words: papillary lesions, radial scar, lobular neoplasia, phylloides tumors, atypical hyperplasia, vacuum aspiration biopsy, pre-invasive cancer, infiltrative breast cancer

For citation: Vysotskaya I. V., Gladilina I. A., Kirsanov V. Yu. et al. Lesions of the breast with uncertain malignant potential. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):46–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-46-57.

Тема доброкачественных заболеваний молочной железы охватывает широкий спектр состояний, как распространенных, так и редких, которые могут потребовать дополнительного обследования, удаления или наблюдения.

Цель глубокого понимания доброкачественных заболеваний молочной железы состоит в 3 аспектах:

- 1) облегчить, когда это возможно, симптомы, связанные с доброкачественными заболеваниями молочной железы;
- 2) отличить доброкачественные заболевания от злокачественных;
- 3) выявить пациенток с повышенным риском развития рака молочной железы, чтобы можно было начать усиленное наблюдение или профилактическую терапию.

При некоторых доброкачественных состояниях может увеличиваться риск развития рака в будущем, и этот риск должен быть учтен в выборе тактики ведения и разъяснен пациентке во время обследования и лечения.

Современные знания о доброкачественных заболеваниях молочных желез зачастую неоднозначны. Существуют разделы, которые хорошо освещены как с теоретических, так и с практических подходов. Наряду с этим есть ряд заболеваний, в трактовке биологического поведения и прогностических исходов которых специалисты придерживаются неоднозначных позиций.

Подобная ситуация касается весьма своеобразной группы заболеваний, по данным визуализации трактуемых как категория В3 – «поражения с неопределенным злокачественным потенциалом» [1]. Интерес к этим процессам связан с несколькими аспектами, такими как неоднозначность визуальных данных, трудности (в ряде случаев) морфологической диагностики, отсутствие единых стандартов лечения и последующего ведения пролеченных больных.

В данную категорию включен ряд состояний, среди которых одни являются редкими по частоте встречаемости, другие диагностируются в большей доле клинических случаев [1–5].

Предметом обсуждения в настоящей работе является категория В3, включающая папиллярные поражения, филоидные опухоли (ФО), радиальный рубец (РР) и гиперплазии молочных желез.

Несколько фактов касательно предмета обсуждения:

1. Очаги неопределенного злокачественного потенциала в молочной железе (очаги В3) представляют собой гетерогенную группу изменений с общим риском злокачественности 9,9–35,1 %.
2. Для этих поражений сейчас предлагается ввести 2 новые категории: подразделение категории В3 на В3а для доброкачественных изменений, потенциально связанных со злокачественностью (на-

пример, РР и внутритротоковые папилломы), и В3б для более тревожных атипичных эпителиальных пролифераций.

3. Некоторые исследования указывают на то, что поражения В3 преимущественно трансформируются в протоковую карциному *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) и низкодифференцированные инвазивные опухоли.
4. Недооценка злокачественности при удаленных поражениях В3 (апгрейд) в среднем составляет до 35 % и связана, в первую очередь, с увеличением размера поражения и наличием атипии, а не с характером маммографических изменений.
5. Исторически открытое хирургическое иссечение (ОИ) было рекомендовано для всех поражений В3. Однако в последнее десятилетие наметилась тенденция к малоинвазивной биопсии молочной железы или чрескожному иссечению с использованием вакуумного устройства (вакуумная аспирационная биопсия; vacuum assisted biopsy, VAB), позволяющему удалить больший объем ткани, эквивалентный небольшому широкому местному иссечению, при сохранении той же диагностической точности, что при открытой хирургии.

В целом, классическое отношение к категории В3 складывается из нескольких подходов:

- 1) наблюдение (определяемое как 6-месячная или ежегодная маммография и/или ультразвуковое исследование в зависимости от результатов визуализации);
- 2) иссечение при помощи VAB;
- 3) ОИ [1, 3, 4].

В ряде случаев, по мнению некоторых авторов, выжидательная тактика неприемлема, а основной рекомендацией является выполнение биопсии молочной железы. И тому есть ряд причин: 1) расхождение между результатами гистологического исследования и визуализацией (это самый важный фактор); 2) наличие остаточного поражения и его размер. Чем больше очаг поражения, тем более вероятно следует рекомендовать открытую биопсию. Для рекомендации VAB с ультразвуковым наведением размер новообразования не должен превышать 2,5–3,0 см. Из других учитываемых факторов отмечаются повышенный личный риск, наличие солидного очага при ультразвуковом исследовании, сопутствующие кальцинаты внутри очага поражения [1–3].

Таким образом, перед нами стоят несколько вопросов, дискуссия по поводу которых актуальна:

1. Если core-биопсия (core needle biopsy, CNB) подтвердила поражение В3 по данным визуализации, следует ли его иссекать?
2. Если да, то как? С помощью VAB или ОИ?
3. Если VAB подтвердила очаг поражения В3 при гистологическом исследовании и очаг был полностью

удален по данным визуализации, является ли это приемлемым или следует провести повторную VAB или ОИ?

Папиллярные поражения. Папиллярные новообразования — неоднородная группа, составляющая примерно 10 % всех доброкачественных и 0,5–2,0 % злокачественных поражений. Они делятся на папилломы и папилломы с атипией, содержащие элементы атипичной гиперплазии или классическую лобулярную неоплазию (ЛН). Оба типа принадлежат к категории В3. Интрадуктальная папиллома является наиболее распространенным типом папиллярных образований.

В 80 % случаев папилломы клинически выявляются при обращении пациентки по поводу спонтанного кровянистого или серозного выделения из соска. Реже они обнаруживаются при пальпации или являются случайной находкой при обследовании [6–12].

Цитологическая оценка папиллом часто затруднительна. При CNB их также иногда не удается диагностировать из-за хрупкости строения [7, 9, 10].

В случае любой гистологической неопределенности относительно наличия миоэпителиальных клеток полезно применение иммуногистохимического исследования (маркеры: p63, базальные цитokerатины и эстрогеновые рецепторы) [10].

Повышенный риск развития рака наблюдается при мультифокальном поражении. Этот риск удваивается при центральной папилломе и утраивается при периферической [6, 11].

Фактором, связанным с более высоким риском развития злокачественного компонента, является присутствие симптомов (выделения из сосков, пальпируемое образование).

Риск апгрейда при иссечении после гистологической биопсии составляет в среднем 16 % и различается

в случаях наличия или отсутствия атипичных изменений [6, 7, 10].

В табл. 1 и 2 представлены основные исследования, касающиеся апгрейда папиллом без атипии и при сопутствующих атипичных изменениях.

Как видно из представленных таблиц, частота апгрейда до рака при хирургическом иссечении после данных биопсии при папилломах без атипии гораздо ниже (разброс от 2 до 13 %), чем в случаях наличия последней (разброс 38–48 %, т. е. практически у каждой 2-й пациентки).

В связи с этим рекомендации по тактике ведения подобных пациенток должны сводиться к следующему:

1. Папиллярное поражение, которое видно на изображении, необходимо удалить при помощи VAB.
2. Более крупные поражения, которые нельзя полностью удалить с помощью VAB, требуют открытого удаления.

В дальнейшем оправдано наблюдение [6, 8, 9, 11, 12].

Филлоидные опухоли. ФО встречаются редко — в 1–2 % случаев всех биопсий молочной железы. Классификация Всемирной организации здравоохранения делит их на 3 категории: доброкачественные, пограничные и злокачественные.

Доброкачественные и пограничные ФО являются поражениями категории В3. Злокачественные ФО к данной категории не относятся, они включены в категорию В5.

При том что диагностическая точность цитологического исследования результатов тонкоигольной аспирационной биопсии не выше 30 %, при ретроспективном анализе совпадений биопсийного (CNB) и послеоперационного гистологических заключений доля соответствий не превышает 60 %.

Таблица 1. Доля доброкачественных папиллом, верифицированных как атипичные или злокачественные при послеоперационном обследовании после хирургической резекции (апгрейд до рака)

Table 1. Proportion of benign papillomas verified as atypical or malignant during postoperative examination after surgical resection (upgrade to cancer)

Исследование Study	Результат core-биопсии Core-biopsy result	Результаты после хирургической резекции Results after surgical resection			Апгрейд до рака, n (%) Upgrade to cancer, n (%)
	Папиллярное поражение без атипии, n Papillary lesion without atypia, n	Атипия (атипичная дольковая гиперплазия или лобулярная неоплазия), n (%) Atypia (atypical lobular hyperplasia or lobular neoplasia), n (%)	Протоковый рак in situ, n Ductal carcinoma in situ, n	Инфильтративный протоковый или дольковый рак, n Infiltrative ductal or lobular carcinoma, n	
C. Wiratkapun et al., 2013	52	17 (33,0)	0	0	0
F. Pareja et al., 2016	171	39 (22,8)	2	2	4 (2,3)
M. Rizzo et al., 2012	234	42 (17,9)	19	2	21 (9,0)
S. Bianchi et al., 2015	68	19 (27,9)	5	4	9 (13,2)

Таблица 2. Доля папиллом с атипией, классифицированной как рак *in situ* или инвазивный рак после хирургической резекции
Table 2. Proportion of papillomas with atypia classified as carcinoma *in situ* or invasive cancer after surgical resection

Исследование Study	Результат core-биопсии Core-biopsy result		Результаты после хирургической резекции Results after surgical resection	Апгрейд до рака, n (%) Upgrade to cancer, n (%)
	Папиллярное поражение с атипией (атипичная дольковая гиперплазия/атипичная лобулярная гиперплазия), n Papillary lesions with atypia (atypical lobular hyperplasia), n	Протоковый рак <i>in situ</i> , n Ductal carcinoma <i>in situ</i> , n	Инфильтративный протоковый или дольковый рак, n Infiltrative ductal or lobular carcinoma, n	
C. Wiratkapun et al., 2013	32	10	2	12 (38,0)
M. Rizzo et al., 2012	42	14	2	16 (38,0)
S. Bianchi et al., 2015	46	7	15	22 (48,0)

Доброкачественные и пограничные ФО ассоциированы с риском локального рецидива в 15 и 17 % случаев, и с риском отдаленного рецидива – в 0,1 и 0,2 % случаев соответственно [1, 3, 13–15].

Анализ результативности хирургического лечения ФО выявил следующее: при доброкачественных ФО риск местного рецидива после хирургического иссечения возрастает, когда очаг поражения соприкасается с хирургическими краями. Поэтому оптимальным объемом считается удаление новообразования в пределах здоровых тканей [1, 13–15].

Отношение к иссечению доброкачественных и пограничных ФО несколько различается. Так, если при доброкачественном характере новообразования после «чистой» резекции нет никакой корреляции между отступом от края и риском рецидива, в случае пограничной ФО риск местного рецидива после хирургического иссечения увеличивается при краях <10 мм. В этом смысле критерий «чистоты» края резекции имеет чрезвычайно большое значение [15].

В табл. 3 приведены исследования за последние 5 лет, посвященные оценке биологического поведения ФО (доброкачественных и пограничных) при различных тактических подходах.

Анализируя таблицу, необходимо отметить единство большинства авторов во мнении о том, что остаточная опухоль после VAB – основное показание к ОИ. По данным J. H. Youk (2015), ее наблюдают у 55 % пациенток. С другой стороны, A. I. Sevinc (2018) не считает положительный край маркером местного рецидивирования, изучив число локальных возвратов у пациенток как с доброкачественными, так и с пограничными ФО.

В соответствии с рекомендациями Second International Consensus Conference On Lesions of Undetermined Malignant Potential of the Breast (B3 lesions), которая проходила в 2018 г., итоговыми выводами по ведению

пациенток с доброкачественными и пограничными ФО были следующие:

1. ФО, верифицированные по данным CNB, должны быть подвергнуты ОИ с «чистыми» краями.
2. При случайном обнаружении при VAB без каких-либо соответствующих результатов визуализации наблюдение доброкачественного поражения оправдано.
3. Пограничные и злокачественные образования требуют повторного иссечения для получения «чистых» краев [1, 3, 13–15].

Радиальный рубец. РР – редкая и интересная патология. По клиническим проявлениям она протекает под маской классического рака молочной железы. Аналогичные данные можно получить и при трактовке рентгенологических данных. РР можно обнаружить во время скрининговой маммографии, еще чаще – с помощью томосинтеза.

Оптимальным вариантом верификации РР является CNB или VAB, при которых диагноз чаще всего и ставится [16, 17].

Не так давно было предложено определение комплексного склерозирующего поражения. Подобная терминология неслучайна, поскольку при анализе морфологических биоптатов РР можно разделить на группу без атипии и группу с сопутствующими атипичными изменениями, такими как атипичные протоковые или дольковые гиперплазии. Чаще данная ситуация связана с большим объемом поражения (>1 см) [18].

При РР, ассоциированном с атипией (такой как атипия плоского эпителия, атипичная протоковая или дольковая неоплазия), лечение может быть таким же, как рекомендовано в случаях присутствия только атипичных изменений. После хирургического удаления средний апгрейд составляет 7 % (для сравнения: после VAB и без атипии – всего 1 %).

Таблица 3. Результаты хирургического лечения филоидных опухолей категории В3
Table 3. Outcomes of surgical treatment for В3 phylloides tumors

Исследование Study	Число пациенток/дизайн исследования Number of patients/study design	Результат/выводы Results/conclusion
J. H. Youk, 2015	n = 41 (доброкачественные ФО) n = 27 (ОИ после VAB) n = 41 (benign PT) n = 27 (OE after VAB)	Апгрейд до злокачественных ФО после ОИ – 8,7 %; остаточная опухоль после VAB – 55 %. ОИ после VAB необходимо всегда Upgrade to malignant PT after OE – 8.7 %; residual tumor after VAB – 55 %. VAB should be always followed by OE
Q. Ouyang, 2016	n = 225 (доброкачественные ФО) n = 117 (ОИ) n = 108 (VAB) n = 225 (benign PT) n = 117 (OE) n = 108 (VAB)	Нет различий в безрецидивной выживаемости после ОИ и VAB No difference in relapse-free survival after OE and VAB
M. Co, 2017	n = 146 n = 126 (ОИ) n = 20 (VAB) n = 146 n = 126 (OE) n = 20 (VAB)	После VAB можно не делать ОИ, если нет остаточной опухоли No OE is necessary after VAB if there is no residual tumor
M. Shaaban, 2017	n = 1702 (доброкачественные ФО) (12 исследований) «Чистый» край; отступ 1 мм; отступ 10 мм; фокальное вовлечение края n = 1702 (benign PT) (12 studies) Clear margin; 1 mm indent; 10 mm indent; focal involvement of the margin	Отсутствуют различия в рецидивировании при отступе в 1 и 10 мм. Для доброкачественных ФО приемлем отступ в 1 мм. Число местных рецидивов возрастает при фокальном вовлечении края No difference in the recurrence rate between groups with 1 mm indent and 10 mm indent. A 1 mm indent is acceptable for benign PT. The number of local relapses increases in case of focal involvement of the margin
A. I. Sevinc, 2018	n = 122 (пограничные и доброкачественные ФО) Отступ ≤1 мм – 15 (12 %) пациенток; отступ 2–10 мм – 48 (40 %) пациенток; отступ ≥10 мм – 16 (13 %) пациенток; положительный край – 43 (35 %) пациентки n = 122 (borderline and benign PT) Indent ≤1 mm – 15 (12 %) patients; indent 2–10 mm – 48 (40 %) patients; indent ≥10 mm – 16 (13 %) patients; positive margin – 43 (35 %) patients	Местных рецидивов нет во всех группах. Положительный край не является 100 % маркером местного рецидива No local relapses in all groups. Positive margin is not a 100 % predictor of local recurrence

Примечание. VAB – вакуумная аспирационная биопсия; ОИ – открытое иссечение (хирургическое); ФО – филоидные опухоли.
Note. VAB – vacuum-assisted aspiration biopsy; OE – open excision (surgical); PT – phylloides tumors.

Тактические подходы более противоречивы при РР без атипичных поражений.

В случаях РР, диагностированных с помощью CNB или VAB, необходимо учитывать следующее:

- 1) точные и детальные рентгенологические и патоморфологические корреляции;
- 2) поражения размером <10 мм имеют более низкую скорость апгрейда;
- 3) гистология имеет жизненно важное значение для оценки наличия или отсутствия атипичных признаков в пределах поражения [17].

Таблица 4 иллюстрирует современные исследования, посвященные оценке тактики ведения пациенток с диагнозом РР. Авторы рассматривали возможности VAB и необходимость применения хирургического иссечения при простых и атипичных РР.

Основной рекомендацией, вытекающей из выводов приводимых выше исследований, является следующее: РР, а также комплексное склерозирующее поражение, которое видно при рентгенологическом исследовании, следует подвергнуть терапевтическому иссечению с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение [16–22].

Плоская эпителиальная неоплазия (ПЭН). Обычно ПЭН диагностируется при биопсиях молочной железы, которые проводятся по поводу кальцинатов, обнаруженных на скрининговых маммограммах. По данным иммуногистохимических исследований в большинстве случаев иммунофенотип поражения отрицателен для базальных цитокератинов и положителен для рецепторов эстрогена, что роднит его с более серьезными с прогностической точки зрения процессами. Взаимосвязь между ПЭН

Таблица 4. Тактика лечения пациенток с диагнозом «радиальный рубец»

Table 4. Treatment strategy for patients diagnosed with radial scar

Исследование Study	Дизайн Design	Апгрейд Upgrade	Выводы Conclusion
Kim et al., 2016 [19]	n = 88 (PP при CNB/VAB) 63 (72 %) с ОИ n = 88 (RS at CNB/VAB) 63 (72 %) with OE	При ОИ – 1/63 (1,5 %) At OE – 1/63 (1.5 %)	Изолированный PP может не служить основанием для планового хирургического иссечения, учитывая относительно низкие показатели развития рака Isolated RS may not be an indication for elective surgical excision, considering relatively low risk of cancer
Leong et al., 2016 [20]	n = 219 (PP при CNB) 161 (74 %) с ОИ n = 219 (RS at CNB) 161 (74 %) with OE	При ОИ – 1/161 (0,6 %) At OE – 1/161 (0.6 %)	Хирургическое иссечение не требуется, если PP обнаружен при биопсии без сопутствующего пролиферативного поражения, но все же показано, когда PP связан с АДГ или дольковой неоплазией Surgical excision is not required if RS is detected at biopsy without concomitant proliferative lesions, but is still indicated when RS is associated with ADH or lobular neoplasia
Li et al., 2016 [21]	n = 403 («плохой» PP при CNB) 220 (54,6 %) с ОИ n = 403 (“bad” RS at CNB) 220 (54.6 %) with OE	2/220 (0,9 %) – рак 44/220 (20 %) – АДГ 13/220 (5,9 %) – классическая лобулярная неоплазия 2/220 (0.9 %) – cancer 44/220 (20 %) – ADH 13/220 (5.9 %) – classical lobular neoplasia	Консервативное наблюдение с визуализацией, а не хирургическое удаление может быть более подходящим для изолированного PP Conservative follow-up with imaging is more appropriate than surgical removal for isolated RS
Nassar et al., 2015 [18]	n = 38 (PP) Апгрейд при ОИ n = 38 (RS) Upgrade at OE	При ОИ: 4/38 (10 %) – рак; 7/38 (18 %) – высокорисковые поражения (1 случай АДГ, 6 случаев классической лобулярной неоплазии) At OE: 4/38 (10 %) – cancer; 7/38 (18 %) – high-risk lesions (1 case of ADH, 6 cases of classical lobular neoplasia)	Рекомендуется ОИ PP >1,0 см с подозрительными рентгенографическими данными или при несоответствии гистологических и визуальных данных OE is recommended for RS greater than 1.0 cm with suspicious X-ray data and discrepant histological and clinical findings
Park et al., 2016 [17]	n = 10 («плохой» PP при CNB) n = 10 («bad» RS at CNB)	Нет при ОИ None at OE	При «чистом» PP на CNB в ОИ нет необходимости In case of clear RS at CNB, it is not necessary to perform OE
Kalife et al., 2016 [22]	n = 100 (PP при CNB) 41 пациентка подвергнута ОИ n = 100 (RS at CNB) 41 patients have undergone OE	При ОИ: 4/41 (10 %) случаев с атипией. Нет случаев злокачественности At ОИ: 4/41 (10 %) cases of atypia. No cases of malignancy	Для пациенток с PP/РРЛН без ассоциированной злокачественной атипией по данным CNB достаточно тщательного последующего наблюдения с помощью визуализации For patients with RS/RSLN and no associated malignant atypia (according to CNB), careful follow-up with imaging is sufficient
Ferreira et al., 2017 [16]	n = 113 (PP) n = 25 (CNB) n = 88 (VAB) n = 113 (RS) n = 25 (CNB) n = 88 (VAB)	При ОИ: 22/113 (20 %). Риск апгрейда: тип биопсии (CNB или VAB); наличие атипии At OE: 22/113 (20 %). Upgrade risk: type of biopsy (CNB or VAB); presence of atypia	При адекватной VAB риск апгрейда и развития злокачественного новообразования значительно снижается, поэтому показания к эксцизионной биопсии не абсолютны Adequate VAB significantly reduces the risk of upgrade and malignancy, so the indications for excision biopsy are not absolute

Примечание. PP – радиальный рубец; РРЛН – радиальный рубец/радиальный рубец + лобулярная неоплазия; АДГ – атипичная протоковая (дуктальная) гиперплазия; CNB – core-биопсия; VAB – вакуумная аспирационная биопсия; ОИ – открытое иссечение (хирургическое).

Note. RS – radial scar; RSLN – radial scar/radial scar + lobular neoplasia; ADH – atypical ductal hyperplasia; CNB – core needle biopsy; VAB – vacuum-assisted aspiration biopsy; OE – open excision (surgical).

и раком все еще находится в процессе установления, но доступные данные позволяют предположить, что риск местного рецидивирования или прогрессирования до инвазивного рака является низким. Считается, что ПЭН

связана с незначительным повышением риска развития рака молочной железы (в 1–2 раза). Апгрейд после VAB или CNB чаще всего связан с сопутствующей атипичной протоковой гиперплазией или DCIS [23, 24].

Таблица 5. Плоская эпителиальная неоплазия. Основные исследования
Table 5. Squamous epithelial neoplasia. Main studies

Исследование Study	Дизайн Design	Апгрейд Upgrade	Выводы Conclusion
Schiaffino et al., 2018	ПЭН по данным VAB ($n = 48$) SEN according to VAB ($n = 48$)	ПЭН при VAB (2 %) SEN at VAB (2 %)	Хирургическое иссечение может быть не необходимым у пациенток с VAB-диагнозом изолированной ПЭН без остаточных микрокальцинатов после процедуры Surgical excision may not be necessary in patients with isolated SEN (according to VAB) without residual calcified areas after the procedure
C.C. Yu et al., 2018	$n = 128$ Обновление ПЭН на VAB $n = 128$ SEN renewal at VAB	Нет None	При удалении кальцинатов открытое иссечение не требуется Open excision is not required in case of calcified area removal
Z. McCroskey et al., 2018	ПЭН по данным VAB ($n = 43$), ПЭН/АДГ по данным VAB ($n = 18$), ПЭН/ДН по данным VAB ($n = 8$) SEN according to VAB ($n = 43$); SEN/ADH according to VAB ($n = 18$); SEN/LH according to VAB ($n = 8$)	Нет None	В иссечении нет необходимости при «чистой» ПЭН и ПЭН с АДГ, ограниченной ≤ 2 терминальными протоково-дольковыми единицами, если по крайней мере 90 % кальцинатов были удалены при биопсии Patients with clear SEN and SEN/ADH limited to ≤ 2 terminal ductal-lobular units do not require excision if at least 90 % of calcified areas were removed at biopsy
L.R. Lamb et al., 2017	«Чистая» ПЭН по данным CNB/VAB. Обновление ($n = 200$) и последующая дея- тельность ($n = 8$) Clear SEN according to CNB/VAB. Update ($n = 200$) and follow-up ($n = 8$)	ПЭН при CNB/VAB (2,5 %) SEN at CNB/VAB (2.5 %)	Рекомендуется наблюдение, а не хирургическое иссечение Follow up rather than surgery is recommended
V. Dialani et al., 2014	$n = 37$ Изолированная ПЭН по данным VAB $n = 37$ Isolated SEN according to VAB	ПЭН при VAB (6,9 %) SEN at VAB (6.9 %)	Если после CNB нет остаточных микрокальцинатов, наблюдение с помощью визуализации в качестве альтернативы хирур- гическому вмешательству может быть разумным вариантом If the are no residual calcified areas after CNB, follow-up with imaging can be a reasonable alternative to surgery
A.A. Acott et al., 2016	$n = 46$ Изолированная ПЭН по данным CNB $n = 46$ Isolated PEN according to CNB	ПЭН при CNB (2 %) SEN at CNB (2 %)	Может потребовать тщательного наблюдения May require careful monitoring
J.S. Berry et al., 2016	ПЭН по данным CNB 11 % SEN according to CNB 11 %	$n = 27$ (ПЭН при CNB) $n = 27$ (SEN at CNB)	Только пациентки с анамнезом рака молочной железы при CNB должны приступать к эксцизионной биопсии Only patients with a history of breast cancer should undergo excision biopsy when necessary
P.M.Y. Chan et al., 2017	$n = 195$ Изолированная ПЭН по данным CNB $n = 195$ Isolated SEN according to CNB	—	Неоперативное ведение доказанной биопсией ПЭН можно рассматривать при отсутствии АДГ и рентгенологически-патологического диссонанса Non-operative management can be considered for patients with SEN confirmed by biopsy in case of no ADH and radiological and pathological discrepancies

Примечание. ПЭН – плоская эпителиальная неоплазия; АДГ – атипичная протоковая (дуктальная) гиперплазия; ДГ – дольковая гиперплазия; CNB – core-биопсия; VAB – вакуумная аспирационная биопсия.

Note. SEN – squamous epithelial neoplasia; ADH – atypical ductal hyperplasia; LH – lobular hyperplasia; CNB – core needle biopsy; VAB – vacuum-assisted aspiration biopsy.

В табл. 5 приведены основные исследования, характеризующие лечебную тактику в отношении ПЭН.

Подавляющее большинство авторов считают, что в случае ПЭН по данным CNB или VAB возможно динамическое наблюдение. Хирургическое иссечение показано при наличии сопутствующей атипии или при анамнестических данных о раке молочной железы, подтвержденном гистологически [23, 25, 26].

Рекомендации современных руководств отдают предпочтение наблюдению при ПЭН, если очаг поражения невелик и рентгенологические находки были полностью удалены с помощью CNB или VAB.

Поражение, содержащее ПЭН, которое видно на изображении, должно быть удалено с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение [24, 27–29].

Атипичные гиперплазии. По данным исследовательской группы из клиники Мэйо, в США ежегодно проводится более 1 млн биопсий с доброкачественными результатами. Среди них примерно в 10 % случаев обнаруживается атипичная гиперплазия, т. е. у 100 000 пациенток. В этой группе риск рака молочной железы возрастает на 1 % в год, после 5 лет – на 7 %, после 10 лет – на 13 %, а после 25 лет заболевает каждая 3-я женщина.

При этом большое значение имеет мультифокальность. Так, при наличии более 3 фокусов атипии заболевание развивается в 47 % случаев, при наличии 1 фокуса – в 24 % [30–32].

Атипичная протоковая (дуктальная) гиперплазия (АДГ). АДГ представляет собой неопластическую интрадуктальную пролиферацию, ограниченную 1 терминальной протоково-дольковой единицей, обычно размером ≤ 2 мм.

Молекулярно-биологические характеристики АДГ схожи с таковыми DCIS, поэтому *in situ* поражение с качественными признаками АДГ не может быть определено отделено от части более крупной DCIS по результатам биопсии (CNB или VAB). Для АДГ характерны:

- рецепторопозитивность, которая определяется в 97 % случаев;
- иммуногистохимическая экспрессия *ceb-B2* наблюдается редко, в отличие от DCIS с высокой степенью клеточной атипии;
- повышение уровня экспрессии циклина D1 описывается в 27–57 % наблюдений;
- ядерное накопление p53 в АДГ и DCIS низкой степени клеточной атипии отсутствует.

Почти 90 % случаев АДГ дает отрицательную реакцию с антителами к высокомолекулярным цитокератинам. Это важный признак в дифференциальной диагностике атипичной и обычной протоковой гиперплазии молочной железы [30, 33].

В 50 % наблюдений АДГ обнаруживается потеря гетерозиготности 1 и более хромосом аналогично инвазивному протоковому раку.

Помощь в дифференцировке могут оказать оценка размера поражения и количества очагов АДГ в биоптатах, а также особенности визуализации, тип иглы, ассоциация с кальцинатами и некрозом. Более 2 очагов и признаки некроза в биоптате косвенно свидетельствуют о DCIS.

Апгрейд при АДГ составляет 2–50 % и зависит от типа биопсии, возраста пациентки и наличия микрокальцинатов по данным визуализации [32, 34].

Изучению биологических особенностей поведения и тактических подходов к ведению пациенток при диагностированной гистологически АДГ посвящено достаточно большое количество работ. На основании этих исследований основными рекомендациями для практической деятельности специалисты считают следующее:

1. Поражение, содержащее АДГ, диагностированное с помощью CNB или VAB, должно подвергаться открытому хирургическому удалению, даже если кажется, что оно полностью удалено при VAB.
2. В особых ситуациях (особенно в пожилом возрасте) возможно наблюдение, так как большинство форм инфильтративного рака, которые развиваются после АДГ, представляют собой небольшие образования низкой степени злокачественности, люминального А подтипа.

Наблюдение также необходимо после ОИ, поскольку такие пациентки имеют более высокий риск развития рака в оперированной и контралатеральной молочной железе [31, 34–36].

Дольковая (лобулярная) неоплазия. ЛН включает в себя большой спектр атипичных интралобулярных пролифераций терминальной протоково-дольковой единицы молочной железы.

Классическая ЛН по классификации Всемирной организации здравоохранения включает классическую дольковую карциному *in situ* (lobular carcinoma *in situ*, LCIS) и атипичную лобулярную гиперплазию (АЛГ), которые составляют подавляющее большинство ЛН [37–44].

К редким морфологическим вариантам относят плеоморфную ЛН и ЛН с комедонекрозом. Данные поражения включены в диагностическую категорию B5a [42, 43].

С точки зрения биологических характеристик в 88 % случаев при АДГ регистрируется рецепторопозитивность, а при диагностических трудностях на этапе гистологического исследования помогает использование иммуногистохимического исследования с Е-кадгерином и катенином P120. Это позволяет исключить АДГ и DCIS [38]. АЛГ/LCIS следует рассматривать как фактор риска, но как необязательный предшественник инвазивной карциномы молочной железы.

Относительный риск равен 8,0 для женщин с 3 или более очагами АЛГ в биоптате. Абсолютный риск

развития долькового или протокового рака молочной железы колеблется в пределах 1–2 % в год с кумулятивной долгосрочной частотой >20 % в 15 лет и 35 % в 35 лет. Риск двусторонний с преобладанием ипсилатерального процесса [37, 39].

В случае диагностики АДГ или LCIS при CNB степень недооценки варьирует от 3 до 17 % в зависимости от соответствия данных визуализации и морфологического исследования.

В случае неклассической LCIS коэффициент недооценки составляет около 50 %.

По мнению большинства исследователей, тактические подходы к ведению пациенток с ЛН сводятся к следующему:

1. Поражение, содержащее классическую ЛН, которая видна на изображении, должно быть подвергнуто иссечению с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение, если нет остаточного поражения и расхождения патологоанатомического и визуального диагнозов.
2. Хирургическое иссечение рекомендовано в случаях классической ЛН в сочетании с другим поражением ВЗ, которое необходимо хирургически удалять, при наличии солидного компонента, а также при расхождениях гистологических и визуальных данных.
3. В этой группе пациенток также возможно использование антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы в качестве химиопрофилактики инфильтративного заболевания. Подобная терапия снижает риск рака молочной железы на 50 %.

Морфологические варианты ЛГ (плеоморфные LCIS и LCIS комедо), о которых сообщается как о поражениях В5а, должны подвергаться хирургическому иссечению. Данная ситуация связана с высокой частотой апгрейда (в 25–60 % случаев) до инфильтративной карциномы при подобных морфологических вариантах ЛН [1, 40, 41, 43].

Обсуждение. Изучение доброкачественных заболеваний молочных желез до сих пор представляется чрезвычайно актуальной и интересной задачей. В современной клинической практике именно эти болезни составляют основную долю ежедневного маммологического потока. С другой стороны, часть из них является редкими и потому недостаточно изученными формами поражений. Это, безусловно, касается категории ВЗ, к которой по классическому определению относятся поражения с неопределенным злокачественным потенциалом. Основными вариантами данных заболеваний являются папиллярные поражения, различные варианты гиперплазий молочной железы, ФО и РР.

Изучение биологического поведения, значимость этих процессов как факторов риска развития инвазивного рака, а также тактические подходы в ведении данной категории пациенток – важные и не всегда

однозначно решаемые вопросы. Анализируя работы последнего пятилетия, мы попытались сформулировать основные мнения мировых исследователей касательно данных вопросов.

При папиллярных поражениях, к которым относятся внутритротоковые папилломы без атипии и с наличием таковой, частота апгрейда до рака при хирургическом иссечении после данных биопсии в первом случае гораздо ниже (разброс от 2 до 13 %), чем в случаях наличия последней (разброс 38–48 %, т.е. практически у каждой 2-й пациентки) [6, 7, 10]. В связи с этим рекомендации по тактике ведения подобных пациенток должны сводиться к следующему: папиллярное поражение, которое видно на изображении, необходимо удалить при помощи VAB. Более крупные поражения, которые нельзя полностью удалить с помощью VAB, требуют открытого удаления. В дальнейшем оправдано наблюдение [6, 8, 9, 11, 12].

В случае РР, ассоциированного с атипией, лечение может быть таким же, как рекомендовано в случаях присутствия только атипичных изменений. После хирургического удаления средний апгрейд составляет 7 %. При РР без атипии, а также при комплексном склерозирующем поражении, которое видно при рентгенологическом исследовании, следует применять терапевтическое иссечение с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение [16–22].

Филлоидные опухоли – многообразная группа заболеваний, часть из которых, простые и пограничные, относят по биологическим характеристикам к категории ВЗ. Злокачественные поражения включены в категорию В5. Особенности данных заболеваний являются высокая частота местных рецидивов даже при простых ФО, а также возможность отдаленного рецидивирования. Основные рекомендации мировых исследователей при диагнозе ФО таковы: ФО, верифицированные по данным CNB, должны хирургически удаляться с «чистыми» краями и последующим наблюдением. Пограничные и злокачественные ФО требуют повторного иссечения для получения «чистых» краев [1, 3, 13–15].

Изучению биологических особенностей поведения и тактических подходов к ведению пациенток при диагностированной гистологически АДГ посвящено достаточно большое количество работ. На основании этих исследований основными рекомендациями для практической деятельности специалисты считают следующие: поражение, содержащее АДГ, диагностированное с помощью CNB или VAB, должно подвергаться открытому хирургическому удалению, даже если кажется, что оно полностью удалено при VAB. В особых ситуациях (особенно в пожилом возрасте) возможно наблюдение, так как большинство инфильтративных раков, которые развиваются после АДГ, представляют собой небольшие образования низкой степени

злокачественности, люминального А подтипа. Наблюдение также необходимо после ОИ, поскольку такие пациентки имеют более высокий риск развития рака в оперированной и контралатеральной молочной железе [31, 34–36].

Большинство исследователей, определяя тактику в отношении пациенток с ЛН, придерживаются подходов, свидетельствующих, что поражение, содержащее классическую ЛН, которая видна на изображении, должно быть подвергнуто иссечению с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение, если нет остаточного поражения и расхождения патологоанатомического и визуального диагнозов. Хирургическое иссечение рекомендовано в случаях классической ЛН в сочетании с другим поражением ВЗ, которое необходимо хирургически удалять, при наличии солидного компонента, а также при расхождениях гистологических и визуальных данных (AGO). В этой группе пациенток также возможно использование антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы в качестве химио-

профилактики инфильтративного заболевания. Подобная терапия снижает риск рака молочной железы на 50 %.

Морфологические варианты ЛГ (плеоморфные LCIS и LCIS комедо), о которых сообщается как о поражениях В5а, должны подвергаться хирургическому иссечению. Данная ситуация связана с высокой частотой апгрейда (в 25–60 % случаев) до инфильтративной карциномы при подобных морфологических вариантах ЛН [1, 40, 41, 43].

При ПЭН рекомендации современных руководств отдают предпочтение наблюдению, если очаг поражения невелик и рентгенологические находки были полностью удалены с помощью CNB или VAB. Поражение, содержащее ПЭН, которое видно на изображении, должно быть удалено с помощью VAB. После этого оправдано наблюдение. Хирургическое иссечение показано при наличии сопутствующей атипии или при анамнестических данных о раке молочной железы, подтвержденном гистологически [1, 23–25].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF): benign breast tumors. 2018.
- Shaffer K. Can machine learning be used to create a model for improving management of high-risk breast lesions? *Radiology* 2018;286(3):819–21. DOI: 10.1148/radiol.2017172648.
- NHS(2016) NHS breast screening program. Clinical guidelines for breast cancer screening. NHSBSP Publication No. 49, 4th edn, November 2016.
- Thill M., Liedtke C., Muller V. et al. AGO Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with advanced and metastatic breast cancer: 2018 update. *Breast Care (Basel)* 2018;13(3):209–15. DOI: 10.1159/000489331.
- Bahl M., Barzilay R., Yedidia A.B. et al. High-risk breast lesions: a machine learning model for predicting pathological renewal and reducing unnecessary surgical excision. *Radiology* 2018;286(3):810–18. DOI: 10.1148/radiol.2017170549.
- Ahn S.K., Han W., Moon H.G. et al. Treatment of benign papilloma without atypia diagnosed by ultrasound needle core biopsy: an assessment system for predicting malignancy. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(1):53–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.10.214.
- Armes J.E., Galbraith C., Gray J., Taylor K. The outcome of papillary lesions of the breast diagnosed by standard core needle biopsy within a BreastScreen Australia service. *Pathology* 2017;49(3):267–70. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.12.346.
- Khan S., Diaz A., Archer K.J. et al. Papillary lesions of the breast: to excise or observe? *Breast J* 2018;24(3):350–5. DOI: 10.1111/tbj.12907.
- Ko D., Kang E., Park S.Y. et al. The management strategy of benign solitary intraductal papilloma on breast core biopsy. *Clin Breast Cancer* 2017;17(5):367–72. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.03.016.
- Niinikoski L., Hukkinen K., Leidenius M.H.K. et al. Breast Lesion Excision System in the diagnosis and treatment of intraductal papillomas: a feasibility study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(1):59–66. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.10.213.
- Tran H.T., Mursleen A., Mirpour S. et al. Papillary breast lesions: association with malignancy and upgrade rates on surgical excision. *Am Surg* 2017;83(11):1294–7.
- Yang Y., Fan Z., Liu Y. et al. Is surgical excision necessary in breast papillomas 10 mm or smaller at core biopsy. *Oncol Res Treat* 2018;41(1–2):29–34. DOI: 10.1159/000481097.
- Kim H., Kim E.K., Son E.J. et al. A phyllodes tumor is diagnosed after ultrasound vacuum excision: should it be followed by surgical excision? *Ultrasound Med Biol* 2015;41(3):741–7. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.004.
- Sevinc A.I., Aksoy S.O., Guray Durak M., Balci P. Is the extent of surgical resection important in patient outcome in benign and borderline phyllodes tumors of the breast? *Turk J Med Sci* 2018;48(1): 28–33. DOI: 10.3906/sag-1704-47.
- Shaaban M., Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast: (over) treatment of margins: a literature review. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7): 1186–90. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.019.
- Ferreira A.I., Borges S., Sousa A. et al. Radiation scar of the breast: can surgery be avoided? *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1265–72. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.01.238.
- Park Wee, Kim E.K., Kim M.J. et al. Mammographic occult asymptomatic radiation scars/complex sclerosing lesions on ultrasound-guided needle core biopsy: follow-up may be recommended. *Ultrasound Med Biol* 2016;42(10):2367–71. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.004.
- Nassar A., Connors A.L., Celik B. et al. Radiation scars/complex sclerosing lesions: clinical and pathological correlation study from a single institution. *Anne Diagn Patol* 2015;19(1):24–8. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2014.12.003.
- Kim E.M., Hankins A., Cassity J. et al. Diagnosis of isolated radial scar with core biopsy: is surgical excision necessary? *SpringerPlus* 2016;5:398. DOI: 10.1186/s40064-016-1993-z.
- Leong R.I., Koli M.K., Zeizafun N. et al. Radiation scar in percutaneous breast biopsy that does not require surgery.

- J Am Coll Surg 2016;223(5):712–6.
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.08.003.
21. Li Z., Ranade A., Zhao C. Abnormal results of subsequent surgical excision of a radial scar on a breast nucleus needle biopsy. *Hum Patol* 2016;48:76–80.
DOI: 10.1016/j.humpath.2015.06.028.
 22. Kalife E.T., Lourenco A.P., Baird G.L., Wang Y. Clinical and radiographic follow-up examination for biopsy diagnosis of radiation scar/radiation sclerosing lesion without other atypias. *Breast J* 2016;22(6):637–44.
DOI: 10.1111/tbj.12645.
 23. Berry J.S., Trappey A.F., Vreeland T.J. et al. Analysis of clinical and pathologic factors of pure, flat epithelial atypia on core needle biopsy to aid in the decision of excision or observation. *J Cancer* 2016;7(1):1–6. DOI: 10.7150/jca.12781.
 24. Rudin A.V., Hoskin T.L., Fahy A. et al. Flat epithelial atypia on core biopsy and upgrade to cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24(12):3549–58.
DOI: 10.1245/s10434-017-6059-0.
 25. Acott A.A., Mancino A.T. Flat epithelial atypia on core needle biopsy, must we surgically excise? *Am J Surg* 2016;212(6):1211–3.
DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.019.
 26. Chan P.M.Y., Chotai N., Lai E.S. et al. Majority of flat epithelial atypia diagnosed on biopsy do not require surgical excision. *Breast* 2018;37:13–7.
DOI: 10.1016/j.breast.2017.10.005.
 27. McCroskey Z., Sneige N., Herman C.R. et al. Flat epithelial atypia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: surgical excision may not be necessary. *Mod Pathol* 2018;31(7):1097–106.
DOI: 10.1038/s41379-018-0035-5.
 28. Samples L.S., Rendi M.H., Frederick P.D. et al. Surgical implications and variability in the use of the flat epithelial atypia diagnosis on breast biopsy specimens. *Breast* 2017;34:34–43.
DOI: 10.1016/j.breast.2017.04.004.
 29. Schiaffino S., Gristina L., Villa A. et al. Flat epithelial atypia: conservative management of patients without residual microcalcifications post-vacuum-assisted breast biopsy. *Br J Radiol* 2018;91(1081):20170484. DOI: 10.1259/bjr.20170484.
 30. Hartmann L.C. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:78–89.
 31. Co M., Kwong A., Shek T. Factors affecting the under-diagnosis of atypical ductal hyperplasia diagnosed by core needle biopsies: a 10-year retrospective study and review of the literature. *Int J Surg (Lond Engl)* 2018;49:27–31.
DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.11.005.
 32. Donaldson A.R., McCarthy C., Goraya S. et al. Breast cancer risk associated with atypical hyperplasia and lobular carcinoma in situ initially diagnosed on core-needle biopsy. *Cancer* 2018;124(3):459–65.
DOI: 10.1002/cncr.31061.
 33. Menes T.S., Kerlikowske K., Lange J. et al. Subsequent breast cancer risk following diagnosis of atypical ductal hyperplasia on needle biopsy. *JAMA Oncol* 2017;3(1):36–41.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3022.
 34. Pena A., Shah S.S., Fazzio R.T. et al. Multivariate model to identify women at low risk of cancer upgrade after a core needle biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164(2):295–304.
DOI: 10.1007/s10549-017-4253-1.
 35. Latronico A., Nicosia L., Faggian A. et al. Atypical ductal hyperplasia: our experience in the management and long term clinical follow-up in 71 patients. *Breast* 2018;37:1–5.
DOI: 10.1016/j.breast.2017.10.003.
 36. Menen R.S., Ganesan N., Bevers T. et al. Long-Term safety of observation in selected women following core biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2017;24(1):70–6.
DOI: 10.1245/s10434-016-5512-9.
 37. Muller K.E., Roberts E., Zhao L., Jorns J.M. Isolated atypical lobular hyperplasia diagnosed on breast biopsy: low upgrade rate on subsequent excision with long-term follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(3):391–5.
DOI: 10.5858/arpa.2017-0155-OA.
 38. Szynglarewicz B., Kasprzak P., Halon A., Matkowski R. Lobular carcinoma *in situ* of the breast – correlation between minimally invasive biopsy and final pathology. *Archiv Med Sci* 2017;13(3):617–23.
DOI: 10.5114/aoms.2016.61815.
 39. Mao K., Yang Y., Wu W. et al. Risk of developing second breast cancer after lobular carcinoma in situ depending on hormone receptor status. *PloS One* 2017;12(5):e0176417.
DOI: 10.1371/journal.pone.0176417.
 40. Schmidt H., Arditi B., Wooster M. et al. Observation versus excision of lobular neoplasia on a breast medullary needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(3):649–54.
DOI: 10.1007/s10549-017-4629-2.
 41. Sen L.Q., Berg W.A., Hooley R.J. et al. A basic breast biopsy showing lobular carcinoma in situ should be excised and observation for atypical lobular hyperplasia is reasonable. *AJR Am J X-ray* 2016;207(5):1132–45.
DOI: 10.2214/AJR.15.15425.
 42. Fasola C.E., Chen J.J., Jensen K.C. et al. Characteristics and clinical outcomes of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 2018;24(1):66–9.
DOI: 10.1111/tbj.12843.
 43. Flanagan M.R., Randy M.H., Calhounke Anderson B.O., Javid S. Pleomorphic lobular carcinoma *in situ*: X-ray pathological features and clinical treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4263–9.
DOI: 10.1245/s10434-015-4552-x.
 44. Sullivan M.E., Khan S.A., Sullu Y. et al. Variants of lobular carcinoma *in situ* in the breast nucleus: potential for misdiagnosis, update rate with surgical excision, and practical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(7):1024–8.
DOI: 10.1043/2009-0300-OA.1.

Вклад авторов

И.В. Высоцкая: концепция и дизайн работы, анализ данных и написание статьи;

И.А. Гладиллина: анализ результатов, написание и редактирование статьи;

В.Ю. Кирсанов: анализ результатов, написание статьи;

Н.В. Понедельникова: анализ результатов, концепция и дизайн работы;

Е.А. Ким: концепция и дизайн работы, редактирование статьи;

В.Е. Пономарев: концепция и дизайн работы.

Authors' contributions

I.V. Vysotskaya: article concept and design, data analysis and article writing;

I.A. Gladilina: data analysis, article writing and editing;

V.Yu. Kirsanov: data analysis, article writing;

N.V. Ponedelnikova: data analysis, article concept and design;

E.A. Kim: article concept and design, article editing;

V.E. Ponomarev: article concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>

И.А. Гладиллина / I.A. Gladilina: <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>

В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>

Н.В. Понедельникова / N.V. Ponedelnikova: <https://orcid.org/0000-0002-8047-3523>

Е.А. Ким / E.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4893-8770>

В.Е. Пономарев / V.E. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67



Рибоциклиб в лечении больных HR+ HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики

И.В. Колядина

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

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

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

Люминальный HER2-отрицательный подтип является доминирующим вариантом в структуре распространенного рака молочной железы. Современная комбинированная эндокринотерапия с ингибиторами CDK4/6 позволила существенно изменить прогноз заболевания за счет не только увеличения выживаемости до прогрессирования, но и существенной пролонгации продолжительности жизни больных. В настоящем обзоре представлены особенности механизма действия ингибиторов CDK4/6, наиболее значимые и обновленные результаты крупных рандомизированных исследований с рибоциклибом (MONALEESA-2, MONALEESA-3 и MONALEESA-7) с оценкой эффективности и безопасности комбинированной эндокринотерапии с различными эндокринными партнерами в популяции пременопаузальных женщин и пациенток в менопаузе. Показаны перспективы применения ингибиторов CDK4/6 при развитии висцерального криза.

Ключевые слова: комбинированная эндокринотерапия, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, висцеральный криз

Для цитирования: Колядина И.В. Рибоциклиб в лечении больных HR+ HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):58–67. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67.

Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice

I.V. Kolyadina

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

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

Contacts: Irina Vladimirovna Kolyadina irinakolyadina@yandex.com

The luminal HER2-negative subtype is the dominant variant of metastatic breast cancer; modern combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors due to significantly change the prognosis of the disease, not only for increasing progression free survival, but also for significantly prolonging the life expectancy of patients. This review presents the features of the mechanism of action of CDK4/6 inhibitors, the most significant and updated results of large, randomized trials with ribociclib (MONALEESA-2, MONALEESA-3, and MONALEESA-7) assessing the efficacy and safety of combined endocrine therapy with various endocrine partners in a population of premenopausal women and menopausal patients. The prospects for the use of CDK4/6 inhibitors for therapy patients with visceral crisis are shown.

Key words: combined endocrine therapy, inhibitors CDK4/6, ribociclib, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, visceral crisis

For citation: Kolyadina I.V. Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(2):58–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67.

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) является доминирующей и социально значимой онкопатологией у женщин; согласно данным Международного агентства по изучению рака, доля выявленных новых случаев PMЖ в 2020 г. в мире достигла 2,3 млн, а число пациентов, погибших от прогрессирования заболевания, приблизилось к 685 тыс. [1]. В структуре распространенных стадий (метастатический PMЖ, мPMЖ) преобладает люминальный HER2-отрицательный биологический подтип, основной лечебной стратегией для которого является современная мультилинейная эндокринотерапия (ЭТ) [2, 3]. Однако многообразии клинических ситуаций (наличие или отсутствие висцерального криза, гормоночувствительность или гормонорезистентность опухоли, пременопаузальный возраст или постменопауза, висцеральные очаги или индолентное костное метастазирование) обуславливает необходимость персонализированного подхода к выбору метода лечения при гормоноположительном (HR+) HER2-отрицательном мPMЖ.

Появление класса ингибиторов CDK4/6 (CDK4/6i) открыло новую эпоху в лечении HR+ HER2-отрицательного мPMЖ: впервые за последние десятилетия были достигнуты весомые результаты в увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты достижения объективного ответа, существенное удлинение периода до назначения последующей химиотерапии и улучшение качества жизни [4–6]. Но наиболее выдающимся достижением комбинированной ЭТ с CDK4/6i по праву следует считать значимое увеличение общей выживаемости (ОВ). Среди 3 представителей класса CDK4/6i (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) только для рибоциклиба в настоящее время доказано преимущество в ОВ в 2 независимых исследованиях (MONALEESA-3 и MONALEESA-7), причем практически во всех клинических ситуациях [5].

Механизм противоопухолевой активности CDK4/6i и ключевые особенности рибоциклиба

Основной точкой реализации противоопухолевого ответа CDK4/6i является блокада циклинзависимых киназ 4-го и 6-го типа, которые играют важную роль в канцерогенезе заболевания. Эстрогензависимый сигнальный путь индуцируется взаимосвязью эстрогенов с их рецептором в ядре опухолевой клетки, передачей активирующего сигнала через циклин D к циклинзависимым киназам, что, в свою очередь, приводит

к фосфорилированию супрессорного белка ретинобластомы (Rb) и запуску митотического цикла [7]. Комбинированная ЭТ с CDK4/6i позволяет дважды прервать передачу стимулирующего сигнала: эндокринный партнер осуществляет блокаду синтеза эстрогенов (ингибиторы ароматазы) или самого эстрогенового рецептора (тамоксифен или фулвестрант), а ингибитор циклинзависимых киназ блокирует комплекс циклин D–циклинзависимая киназа, что приводит к остановке клеточного цикла и индукции апоптоза [7, 8]. Тропность представителей класса CDK4/6i к циклинзависимым киназам 4-го и 6-го типа различна: рибоциклиб и абемациклиб являются селективными блокаторами циклинзависимой киназы 4-го типа (которая и играет ключевую роль в канцерогенезе) и в меньшей степени – циклинзависимой киназы 6-го типа (которая ответственна за костномозговое кроветворение), что объясняет сочетание высокого уровня эффективности препаратов и умеренного (для рибоциклиба) или низкого (для абемациклиба) уровня нейтропении. В отличие от них, палбоциклиб селективно блокирует обе киназы 4-го и 6-го типа, что способствует и высокой противоопухолевой активности, и высокой частоте развития нейтропении [9, 10].

Ключевым отличием рибоциклиба от других представителей класса CDK4/6i является его активность в отношении большинства известных белков-транспортёров, которые играют важную роль в выведении ксенобиотиков из органов и тканей. Мембранные транспортёры, такие как белок P-gp, экспрессируются в печени, почках, кишечнике, плаценте, надпочечниках, ткани яичек; кроме того, экспрессия P-gp характерна для эндотелиальных клеток, формирующих гематоэнцефалический барьер [11]. Важная роль белков-транспортёров проявляется в сохранении биологической чистоты органов и тканей – обнаружении и удалении чужеродных молекул (детоксикации), в том числе и противоопухолевых лекарственных агентов, что приводит к развитию лекарственной резистентности при онкологических заболеваниях. В исследованиях *in vitro* показано, что CDK4/6i могут блокировать работу белков-транспортёров, однако именно для рибоциклиба характерна высокая активность в отношении широкого спектра транспортёров, экспрессируемых печенью и эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера: P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BSEP, MATE1 [11]. Наличие такого уникального механизма проникновения позволяет рибоциклибу накапливаться в различных метастатических очагах, в том

числе в печени и головном мозге, что приводит к высокой противоопухолевой активности при данных сайтах метастазирования [12, 13]. Развитие печеночной токсичности (повышение уровней печеночных ферментов и билирубина) на фоне терапии рибоциклибом также является следствием блокады белков-транспортеров; данные нежелательные явления являются обратимыми и полностью купируются после прерывания/прекращения терапии, но требуют мониторинга биохимических показателей крови [14].

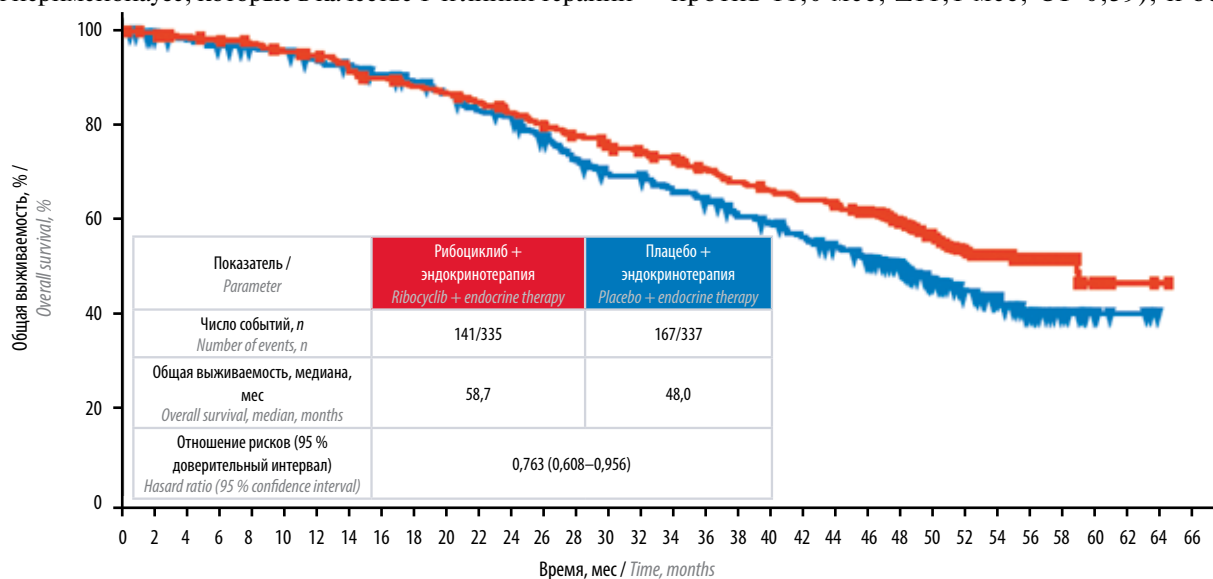
Исследование MONALEESA-7: эффективность и безопасность рибоциклиба у больных в пременопаузе

Течение люминального HER2-отрицательного мРМЖ у женщин пременопаузального возраста отличается особой агрессивностью. Высокий эндогенный гормональный фон и лимит опций ЭТ у больных с сохраненным менструальным статусом приводят к неудовлетворительным результатам и, нередко, выбору химиотерапии в качестве иницирующего лечения [15, 16]. Именно поэтому проведение специального рандомизированного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности комбинированной ЭТ с CDK4/6i в популяции пременопаузальных женщин оказалось чрезвычайно значимым и востребованным.

В уникальное по дизайну международное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование MONALEESA-7 было включено 672 пациентки в пре- и перименопаузе, которые в качестве 1-й линии терапии

мРМЖ получали либо комбинацию рибоциклиб + ЭТ (летрозол или тамоксифен), либо комбинацию плацебо + ЭТ. Всем больным проводилась овариальная супрессия гозерелином на протяжении всего лечения. Пациентки были стратифицированы по сайтам метастазирования (наличие или отсутствие метастазов в печень и/или легкие), предшествующей химиотерапии по поводу мРМЖ (допускалось не более 1 линии), а также эндокринному партнеру (тамоксифен или ингибитор ароматазы). Популяция больных в исследовании была весьма молодой: медиана возраста пациенток в группе с рибоциклибом составила 43 (25–58) года, в группе моноэндокринотерапии – 45 (29–58) лет. Висцеральные метастазы в основной и контрольной группе имели 58 и 56 % больных, только костные очаги – 24 и 23 % пациенток соответственно; каждая 3-я больная имела 3 и более зон метастатического поражения [17–19].

Результаты исследования MONALEESA-7 оказались весьма впечатляющими: показано преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом над моноэндокринотерапией по всем изученным критериям. Отмечено существенное увеличение частоты объективного ответа на фоне терапии рибоциклибом (50,5 % против 36,2 %), преимущество оказалось значимым как для пациенток с висцеральными метастазами (50 % против 38 %), так и при невисцеральном поражении (52 % против 32 %). Преимущество рибоциклиба в увеличении медианы ВВП оказалось весьма значимым как в общей группе (23,8 мес против 13 мес, Δ 10,8 мес, отношение рисков (ОР) 0,55), так и в подгруппе тамоксифена (22,1 мес против 11,0 мес, Δ 11,1 мес, ОР 0,59), и особенно



No. at risk

Рибоциклиб / Ribociclib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	267	259	250	242	235	226	220	210	203	196	191	187	178	155	118	91	66	42	27	8	2	1	0
Плацебо / Placebo	337	330	325	321	315	311	303	297	290	283	275	262	255	237	223	212	210	199	192	180	175	165	157	146	122	90	63	46	29	17	5	3	0	0

Рис. 1. Общая выживаемость пациенток в исследовании MONALEESA-7 при медиане наблюдения 54 мес [22]

Fig. 1. Overall survival of patients in the MONALEESA-7 study with a median follow-up of 54 months [22]

в подгруппе пациенток, получивших лечение ингибиторами ароматазы (27,5 мес против 13,8 мес, Δ 13,7 мес, ОР 0,57). Комбинация рибоциклиба с ингибиторами ароматазы на фоне овариальной супрессии также оказалась наиболее выигрышной у больных с висцеральными метастазами (медиана ВБП 23,8 мес против 10,4 мес, Δ 13,4 мес, ОР 0,49) [17–20].

Рандомизированное клиническое исследование MONALEESA-7 стало первым исследованием, доказавшим значимое преимущество комбинации рибоциклиб + ЭТ + овариальная супрессия в увеличении продолжительности жизни пациенток молодого возраста. При медиане наблюдения 34,6 мес отмечено снижение риска смерти на 29 % в пользу рибоциклиба, 42 мес пережили 70,2 % пациенток в группе комбинированной ЭТ против 46 % в группе контроля, медиана ОВ в группе комбинированной ЭТ не была достигнута, а в группе контроля составила 40,9 мес. Чрезвычайно важно, что преимущество в ОВ отмечено во всех клинических ситуациях, включая висцеральные метастазы (медиана ОВ на фоне терапии рибоциклибом не была достигнута, а в группе контроля составила 39,9 мес, ОР 0,698), при метастазах в печени (медиана ОВ не достигнута против 33,6 мес, ОР 0,531), у больных с гормонорезистентностью—прогрессированием на фоне адъювантной ЭТ (медиана ОВ не достигнута против 37,2 мес, ОР 0,588) [18, 21].

На конференции SABCS 2020 были представлены обновленные данные по ОВ: при сроке наблюдения 54 мес показано значимое увеличение медианы ОВ в группе комбинированной ЭТ с рибоциклибом (58,7 мес против 48 мес, Δ 10,7 мес, ОР 0,763); преимущество

рибоциклиба имели больные различного возраста вне зависимости от сайтов метастазирования, числа пораженных зон и предшествующего лечения (рис. 1) [22].

Последним и наиболее дискуссионным вопросом, который оставался перед исследователями, была оценка эффективности комбинации с рибоциклибом у больных моложе 40 лет. Анализ ОВ в подгруппах больных моложе и старше 40 лет, представленный на конференции ESMO BC 2021, показал убедительное преимущество комбинации с CDK4/6i над моноэндокринотерапией, заключавшееся в увеличении показателей 4-летней ОВ как у больных моложе 40 лет (56,2 % против 34,4 %, ОР 0,651), так и у женщин старше 40 лет (61,1 % против 47,8 %, ОР 0,810) (рис. 2, 3) [23].

Комбинированная ЭТ с рибоциклибом позволила существенно увеличить время до последующего назначения химиотерапии вне зависимости от возраста (у больных моложе 40 лет — медиана не достигнута против 36,6 мес, ОР 0,649; у больных старше 40 лет — 50,2 мес против 36,8 мес, ОР 0,693), что отразилось на высоком качестве жизни пациенток на протяжении всего лечения [23].

Консенсус экспертов по мРМЖ ABC5 под руководством F. Cardoso признал исследование MONALEESA-7 самым весомым среди всех рандомизированных клинических исследований с CDK4/6i: убедительное преимущество в выживаемости (ВБП и ОВ), а также улучшение качества жизни позволили присудить максимальный балл доказательности эффективности комбинации рибоциклиб + ЭТ + овариальная супрессия у пременопаузальных пациенток [2]. Следует отметить, что в качестве эндокринного партнера

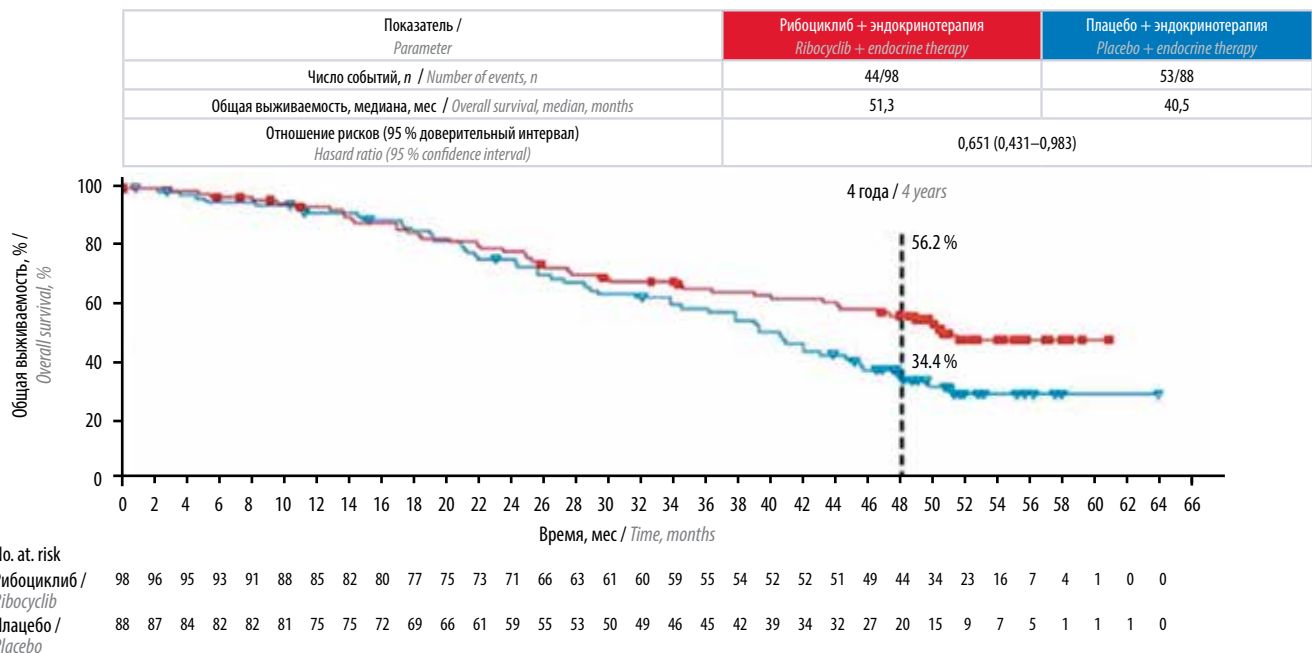


Рис. 2. Анализ общей выживаемости в исследовании MONALEESA-7 у больных моложе 40 лет

Fig. 2. Analysis of overall survival in the MONALEESA-7 study in patients under 40 years of age

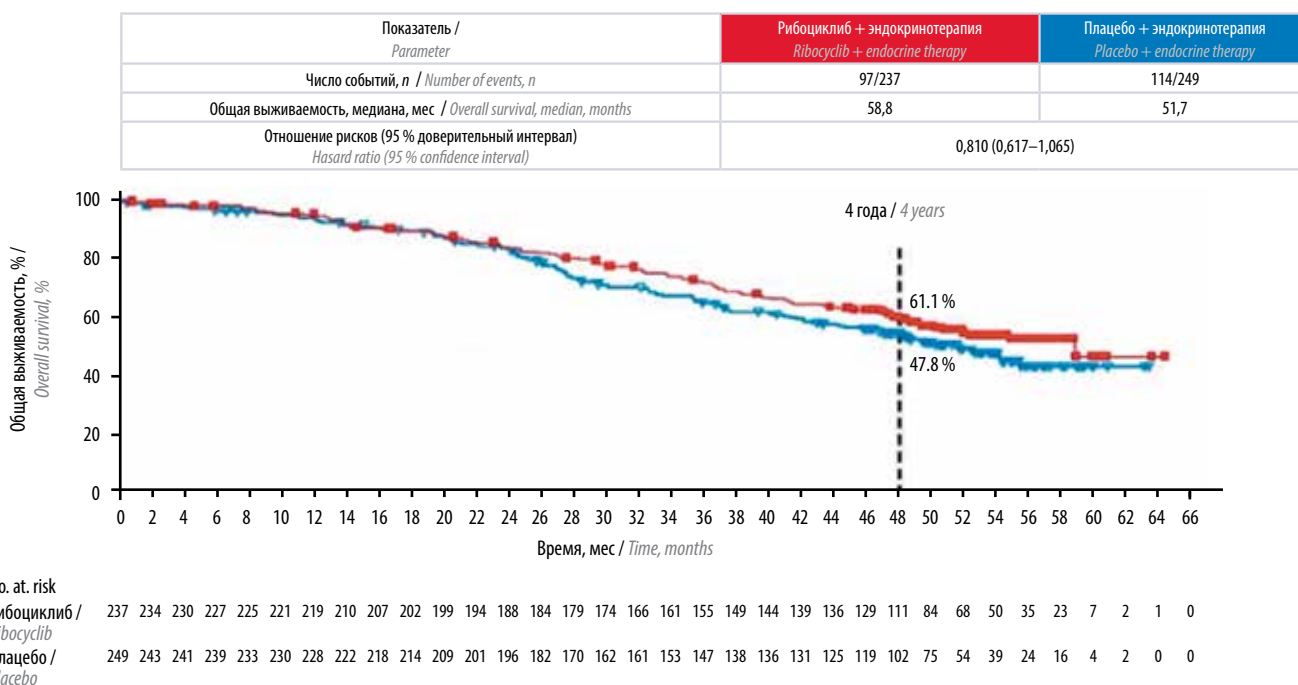


Рис. 3. Анализ общей выживаемости в исследовании MONALEESA-7 у больных старше 40 лет [23]

Fig. 3. Analysis of overall survival in the MONALEESA-7 study in patients over 40 years old [23]

к рибоциклибу онкологические сообщества рекомендуют использование именно ингибиторов ароматазы, но не тамоксифена, ввиду максимальной эффективности и безопасности такой комбинации [2, 3].

Эффективность и безопасность рибоциклиба у больных в менопаузе

Доминирующая популяция пациенток с HR+ HER2-отрицательным мРМЖ – женщины в менопаузе, для которых важен выбор одновременно эффективного и безопасного лечебного алгоритма [24]. При этом пациентки в менопаузе представляют весьма гетерогенную когорту по возрасту, соматическому статусу, наличию сопутствующей патологии, включающую широкий спектр клинических ситуаций (от молодых женщин, подвергшихся хирургической кастрации, до женщин старческого возраста со статусом ECOG ≥ 2). Нередко именно пациенткам старшего возраста с отягощенным соматическим статусом назначаются менее эффективные режимы терапии, что приводит к неудовлетворительным результатам лечения и худшей выживаемости [25]. Однако, как показывают результаты современных исследований, CDK4/6 являются не только возможной, но и целесообразной лечебной опцией у женщин пожилого возраста. Эффективность и безопасность комбинированной ЭТ с рибоциклибом изучена в 2 рандомизированных исследованиях – MONALEESA-2 (в 1-й линии терапии, комбинаторный партнер – ингибиторы ароматазы) и MONALEESA-3 (в 1-й и 2-й линиях ЭТ в комбинации с фулвестрантом).

Результаты исследования MONALEESA-2 и их роль для клинической практики. В международное двойное слепое рандомизированное исследование MONALEESA-2 было включено 668 пациенток в менопаузе, которые в качестве 1-й линии терапии получали комбинацию рибоциклиб + летрозол либо плацебо + летрозол. Пациентки были стратифицированы по сайтам метастазирования (наличие или отсутствие метастазов в печень и/или легкие); важным критерием включения в исследование было наличие исходного QT-интервала < 450 мс [26].

Результаты исследования MONALEESA-2 оказались весьма показательными: отмечено преимущество комбинации с рибоциклибом перед монотерапией летрозолом, заключавшееся в существенном увеличении медианы ВБП – 25,3 мес против 16,0 мес; 12-месячная ВБП составила 71,5 % против 53,5 %, ОР 0,568. Комбинированная ЭТ с рибоциклибом привела к высокой частоте достижения объективного ответа (45 % против 35 % в группе плацебо), при этом клинический ответ реализовался чрезвычайно быстро, уже в первые 2 мес от начала лечения. Преимущество от добавления рибоциклиба к летрозолу отмечено во всех подгруппах, в том числе у больных с висцеральными метастазами (медиана ВБП не достигнута против 13,0 мес, ОР 0,535), а также при высокой опухолевой нагрузке (поражение > 3 зон) (медиана ВБП 19,3 мес против 12,8 мес, ОР 0,456) [26–28].

В исследовании MONALEESA-2 рецидивирующий РМЖ (прогрессирование после окончания адью-

вантного лечения) имели 66% больных; эффективность рибоциклиба была высока и не зависела от безрецидивного интервала (≤ 24 или > 24 мес; ≤ 36 или > 36 мес; ≤ 48 или > 48 мес). Рибоциклиб существенно увеличивал ВБП как у пациенток с предшествующей нео/адьювантной химиотерапией (19,3 мес против 13,0 мес, ОР 0,548), с предшествующей нео/адьювантной ЭТ (19,3 мес против 13,0 мес, ОР 0,538), так и у больных с отсутствием предшествующего лечения (медиана ВБП не достигнута против 19,2 мес, ОР 0,548) [26–28].

Особое внимание в исследовании MONALEESA-2 отведено анализу эффективности и безопасности терапии в старшей возрастной группе. В исследовании 44 % больных были в возрасте 65 лет и старше; преимущество комбинированной ЭТ с рибоциклибом перед летрозолом в данной группе было весьма наглядным: медиана ВБП не достигнута против 18,4 мес, ОР 0,608. При этом профиль безопасности комбинации с рибоциклибом был весьма схож у больных старшей возрастной группы и у женщин моложе 65 лет; среди нежелательных явлений III–IV степени тяжести отмечены нейтропения (у 60 % больных старше 65 лет и у 59 % пациенток моложе 65 лет) и повышение уровня печеночных ферментов (у 9 % женщин старше 65 лет и у 10 % пациенток моложе 65 лет). Частота редукции дозы и прекращения терапии рибоциклибом вследствие токсичности не зависела от возраста женщин: 53 и 13 % у больных старше 65 лет против 49 и 12 % у пациенток моложе 60 лет соответственно; дозоинтенсивность лечения достигла 86 % (в группе больных старше 65 лет) и 90 % (в группе пациенток моложе 65 лет) [26–28].

Результаты исследования MONALEESA-2 весьма схожи с данными исследований PALOMA-2 и MONARCH-3, в которых показано преимущество использования CDK4/6i в качестве 1-й линии ЭТ. Все представители класса CDK4/6i (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) в качестве 1-й линии лечения демонстрируют весьма схожее преимущество, заключающееся в снижении риска рецидива (на 44–46 %) и пролонгации ВБП до 25–28 мес ($\Delta 9$ –13 мес), по сравнению с монотерапией ингибиторами ароматазы у больных в менопаузе [29, 30]. Однако финальные данные по ОВ в этих исследованиях пока не представлены; остается надеяться, что применение высокоэффективных комбинаций с CDK4/6i позволит увеличить не только время до последующего прогрессирования болезни, но и продолжительность жизни пациенток в менопаузе.

Результаты исследования MONALEESA-3 и их роль для клинической практики. MONALEESA-3 является уникальным по дизайну международным рандомизированным исследованием III фазы, в котором эффективность комбинации рибоциклиба с фулвестрантом изучена в 1-й и 2-й линиях терапии не только у постменопаузальных женщин, но и у мужчин. Факторами стратификации были наличие/отсутствие висцеральных метастазов, а также линия проводимой ЭТ. В исследование включено 726 больных из 30 стран мира, рандомизированных в соотношении 2:1 в группы рибоциклиб + фулвестрант или плацебо + фулвестрант; в подгруппу 1-й линии включено 354 пациента, которые имели HR+ РМЖ и не получали ранее лечения по поводу распространенной стадии, в подгруппу 2-й

Показатель / Parameter	Рибоциклиб + фулвестрант (n = 484) Ribociclib + fulvestrant (n = 484)	Плацебо + фулвестрант (n = 242) Placebo + fulvestrant (n = 242)
Общая выживаемость, медиана, мес / Overall survival, median, months	53,7	41,5
Число событий, n / Number of events, n	222	142
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	0,726 (0,588–0,897)	

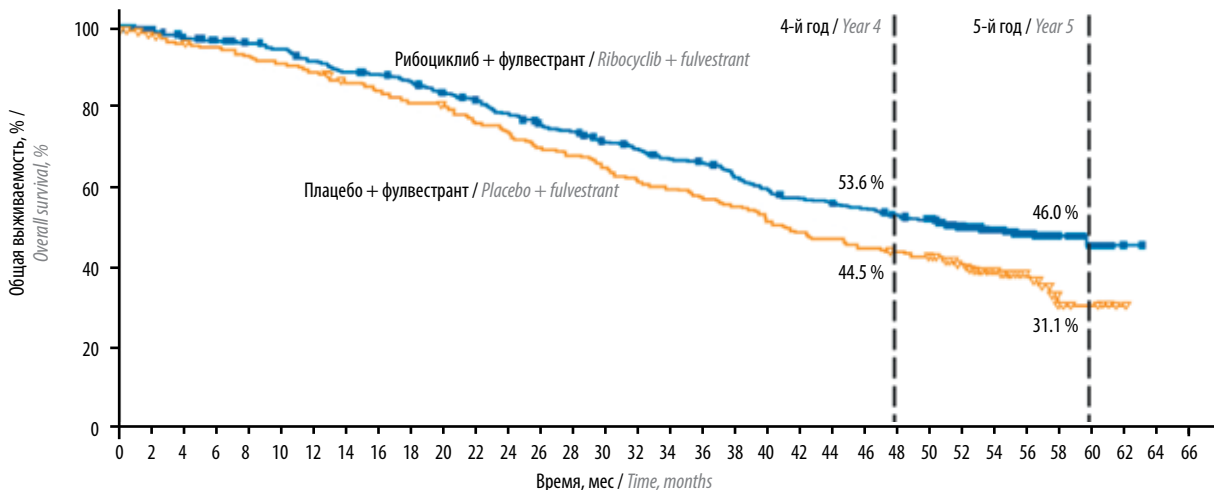


Рис. 4. Обновленные результаты общей выживаемости в исследовании MONALEESA-3 при медиане наблюдения 56,3 мес (общая группа) [33]
Fig. 4. Updated results of overall survival in the MONALEESA-3 study with a median follow-up of 56.3 months (total group) [33]

линии — 372 пациента с гормонорезистентным заболванием (прогрессирование после 1-й линии лечения мРМЖ или на фоне адъювантной ЭТ/в течение 1-го года после ее окончания) [31].

Первый анализ ВВП, представленный на ESMO 2019, показал убедительное преимущество комбинации рибоциклиб + фулвестрант перед моноэндокринотерапией, заключающееся в увеличении ВВП как в общей группе больных (1–2-я линия) (20,6 мес против 12,8 мес, ОР 0,593), так и отдельно в подгруппе 1-й линии (33,6 мес против 19,2 мес, ОР 0,546) и 2-й линии терапии (14,6 мес против 9,1 мес, ОР 0,571), $p < 0,001$ [32].

Обновленные результаты исследования MONALEESA-3 представил D. Slamon на конференции ASCO 2021; при медиане наблюдения 56,3 мес у пациентов, получивших комбинированное лечение с рибоциклибом, по сравнению с группой контроля отмечена значимо меньшая частота рецидивов (61,8% против 79,8% соответственно). Комбинированная ЭТ с рибоциклибом в общей группе больных (1–2-я линия) привела к существенному увеличению медианы ОВ (53,7 мес против 41,5 мес, $\Delta 12,2$ мес, ОР 0,726) и пролонгации показателей 5-летней ОВ (46% против 31,1%, $\Delta 15\%$) (рис. 4) [33].

Для подгруппы 1-й линии терапии медиана ОВ на фоне терапии рибоциклибом не была достигнута, в то время как в группе контроля оставила 51,8 мес, ОР 0,640; более 50% больных благодаря комбинированной ЭТ пережили 5-летний рубеж (рис. 5) [33].

Для подгруппы 2-й линии лечения различия в ОВ также оказались весьма значимыми: 39,7 мес против 33,7 мес, ОР 0,780 (рис. 6) [33].

Авторами подчеркнуто, что при сроке наблюдения в 56,3 мес значимое преимущество от комбинированного лечения с рибоциклибом имели больные вне зависимости от возраста, линии лечения, сайтов метастазирования, наличия мультиорганности поражения, полученного ранее нео/адъювантного лечения, наличия HR+ или гормонорезистентного РМЖ. Комбинированная терапия с рибоциклибом позволила существенно отложить время назначения последующей химиотерапии (48,1 мес против 28,8 мес, ОР 0,704), что положительным образом отразилось на качестве жизни пациентов [33].

Чрезвычайно важно, что при длительном периоде наблюдения за больными безопасностью терапии рибоциклибом оставалась весьма удовлетворительной; не отмечено проявлений кумулятивной токсичности (включая

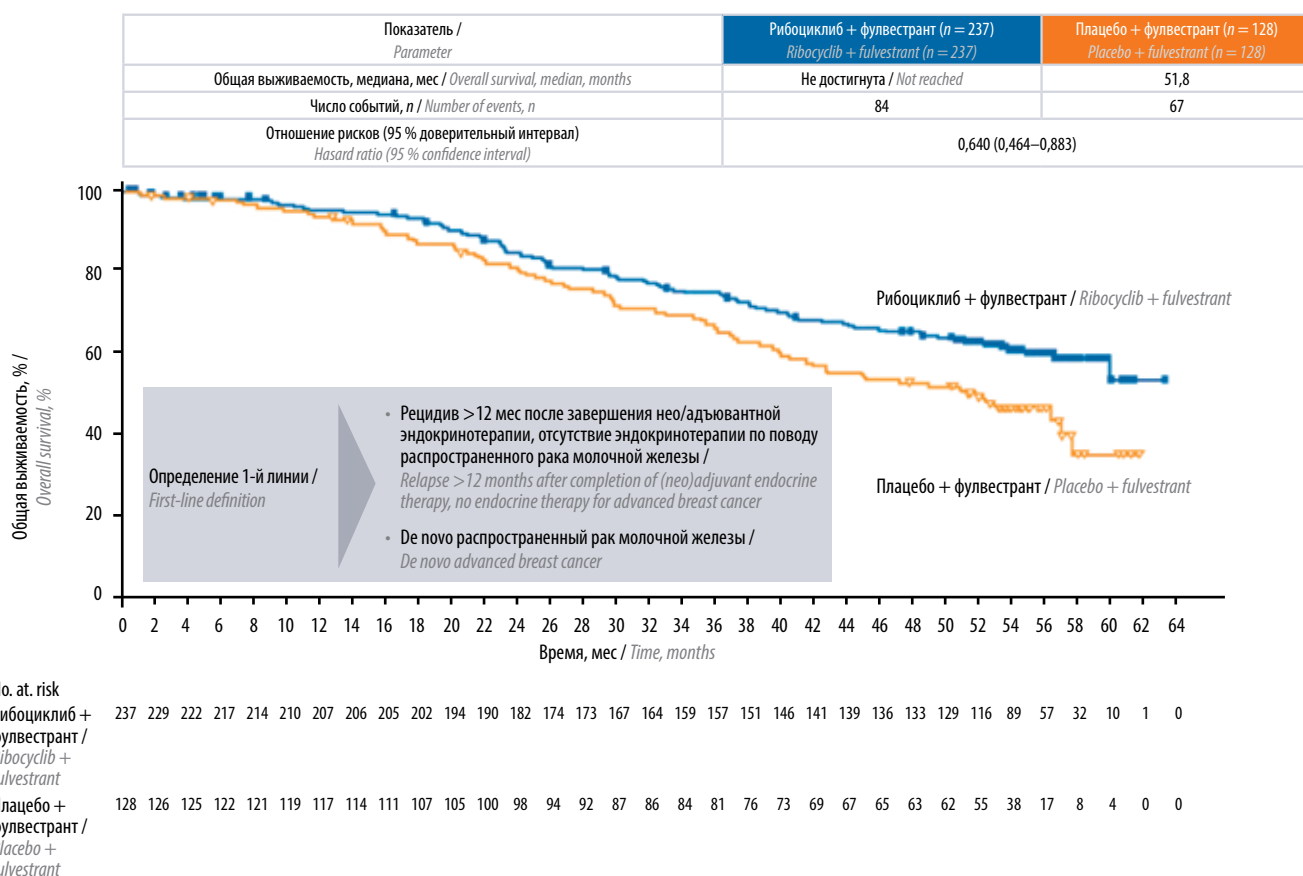


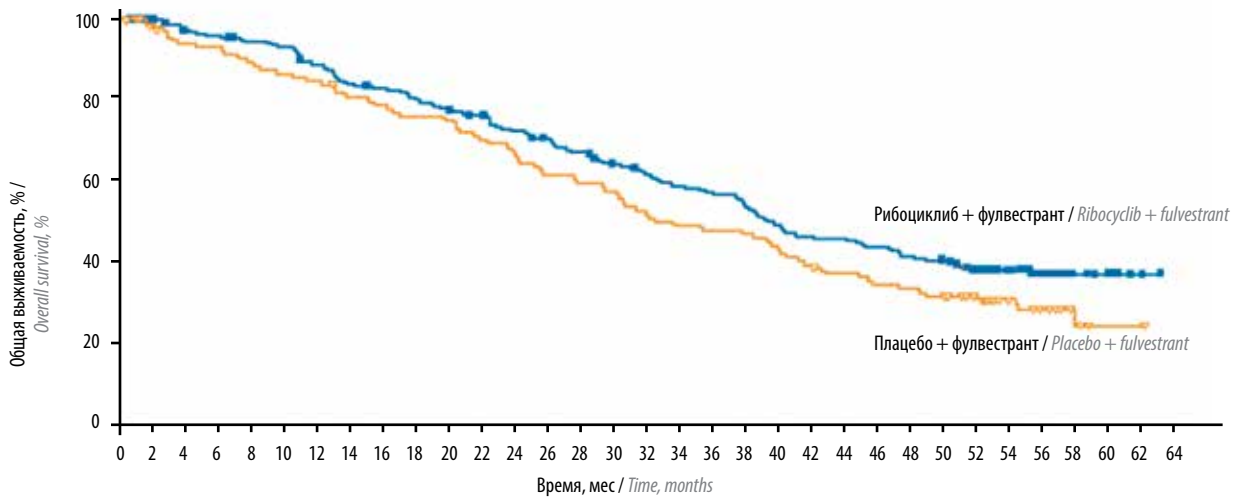
Рис. 5. Обновленные результаты общей выживаемости в исследовании MONALEESA-3 при медиане наблюдения 56,3 мес (подгруппа 1-й линии) [33]

Fig. 5. Updated results of overall survival in the MONALEESA-3 study with a median follow-up of 56.3 months (1st line subgroup) [33]

Показатель / Parameter	Рибоциклин + фулвестрант (n = 237) Ribociclib + fulvestrant (n = 237)	Плацебо + фулвестрант (n = 110) Placebo + fulvestrant (n = 110)
Общая выживаемость, медиана, мес / Overall survival, median, months	39,7	33,7
Число событий, n / Number of events, n	134	74
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95% confidence interval)	0,780 (0,587–1,037)	

Определение 2-й линии/
раннего рецидива /
Second-line/early relapse
definition

- Ранний рецидив в течение 12 мес или менее после завершения нео/адъювантной эндокринотерапии, без лечения по поводу распространенного рака молочной железы / Early relapse on or ≤ 12 months from completion of (neo)adjuvant endocrine therapy, no tx for advanced breast cancer
- Рецидив >12 мес после завершения нео/адъювантной эндокринотерапии + прогрессирование заболевания на фоне эндокринотерапии 1-й линии по поводу распространенного рака молочной железы / Relapse >12 months from completion of (neo)adjuvant endocrine therapy + progressive disease on 1 line endocrine therapy for advanced breast cancer
- Распространенный рак молочной железы на момент диагностики + прогрессирование заболевания на фоне эндокринотерапии 1-й линии по поводу распространенного рака молочной железы / Advanced breast cancer at diagnosis + progressive disease on 1 line endocrine therapy for advanced breast cancer



No. at risk	237	231	222	218	213	210	199	188	184	179	172	167	158	152	145	135	129	123	120	114	103	97	96	92	87	85	71	53	32	17	10	3	0
Рибоциклин + фулвестрант / Ribociclib + fulvestrant	110	104	99	98	94	91	89	84	82	79	78	73	70	64	62	60	55	51	50	49	45	41	38	35	34	32	26	17	44	7	1	1	0
Плацебо + фулвестрант / Placebo + fulvestrant																																	

Рис. 6. Обновленные результаты ОВ в исследовании MONALEESA-3 при медиане наблюдения 56,3 мес (подгруппа второй линии) [33]

Fig. 6. Updated results of overall survival in the MONALEESA-3 study with a median follow-up of 56.3 months (second line subgroup) [33]

кардиальную, легочную токсичность и эмболии), а профиль нежелательных явлений соответствует ранее представленным данным. Основными нежелательными явлениями на фоне терапии рибоциклибом, требующими мониторинга, являются нейтропения, печеночная токсичность и удлинение QT-интервала [33].

Потенциал использования CDK4/6i при висцеральном кризе. До настоящего времени наличие висцерального криза считалось основанием для перевода больных на химиотерапию вне зависимости от наличия HR+ статуса опухоли и резервов линий ЭТ. Наличие клинических и/или лабораторных признаков нарушения функции внутренних органов вследствие опухолевого поражения, создающих угрозу для жизни пациента, требует быстрого достижения противоопухолевого ответа, и данную «быстроту» обеспечивают именно цитостатики [2, 3].

Между тем, анализ результатов использования CDK4/6i в рандомизированных исследованиях показал сверхбыструю эффективность терапии (уже в первые 2 мес лечения), что позволяет надеяться на их успех и в ситуации висцерального криза [8].

На конференции ASCO 2021 были впервые представлены данные о потенциале применения комбинированной ЭТ с CDK4/6i у больных с признаками висцерального криза. S. Dawood и соавт. проанализировали опыт лечения 5966 больных с HR+ HER2-отрицательным мРМЖ, включенных в базу данных TriNetX Platform за период с 2015 по 2020 г. Признаки висцерального криза (наличие метастазов в печени с признаками печеночной дисфункции, легочного лимфангита с одышкой или панцитопении как признака опухолевого поражения костного мозга) имели 369 пациентов, терапия CDK4/6i

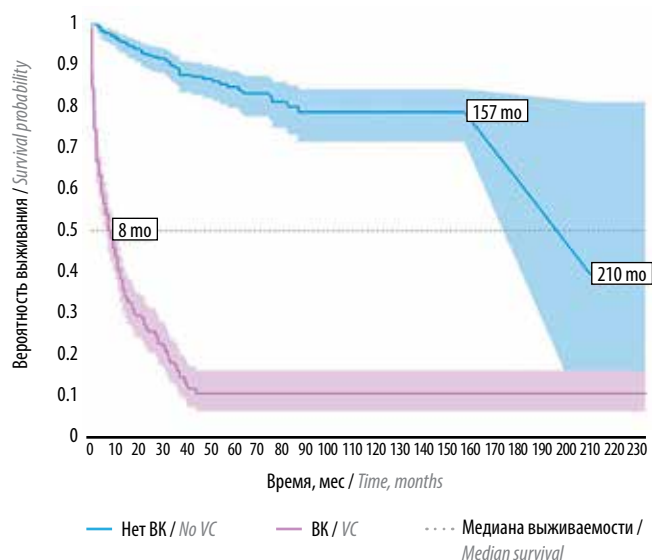


Рис. 7. Влияние развития висцерального криза (ВК) на показатели общей выживаемости у больных с гормоноположительным HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы [34]

Fig. 7. The influence of the development of a visceral crisis (VC) on the overall survival in patients with hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer [34]

использована в данной клинической ситуации у 61 больной. Авторы подчеркивают, что развитие висцерального криза неблагоприятным образом отразилось на показателях ОВ (медиана ОВ составила 8,1 мес при наличии висцерального криза против 210 мес при его отсутствии); при этом именно терапия CDK4/6i у больных с висцеральным кризом позволила значимо продлить медиану ОВ до 11 мес (6,0 мес – при использовании химиотерапии) (рис. 7, 8) [34].

В настоящее время это пока единственное ретроспективное исследование с небольшой выборкой пациентов, подтверждающее не только возможность, но и эффективность применения CDK4/6i у больных с признаками висцерального криза. Однако полученный результат, а именно увеличение медианы продолжительности жизни на 5 мес при использовании CDK4/6i по сравнению со стандартным подходом (химиотерапией), позволяет

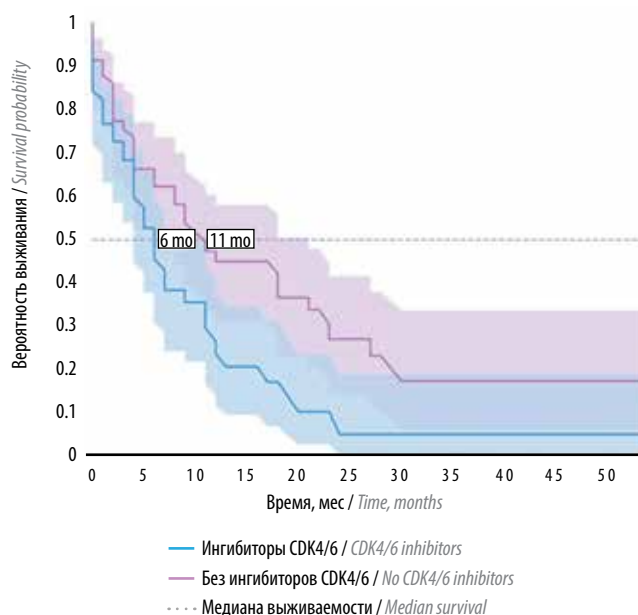


Рис. 8. Влияние комбинированной терапии ингибиторами CDK4/6 на показатели общей выживаемости у больных с висцеральным кризом [34]

Fig. 8. Effect of combination therapy with CDK4/6 inhibitors on overall survival in patients with visceral crisis [34]

надеяться на возможный потенциал применения данного уникального класса препаратов и в такой сложной клинической ситуации [34].

Заключение

Резюмируя все вышесказанное, хочется отметить, что появление класса CDK4/6i изменило концепцию лечения распространенного HR+ HER2-отрицательно-го РМЖ. Применение CDK4/6i в качестве иницирующей линии терапии, дальнейшая мультилинейная стратегия с последовательной сменой режимов ЭТ при прогрессировании и перевод на цитостатические режимы только в случае развития гормонорезистентности или появления признаков висцерального криза способствуют не только существенному продлению жизни больных, но и сохранению ее высокого качества на протяжении всего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
2. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 2020;31(12):1623–49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
3. Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Рак молочной железы. Современная онкология 2021;23(1):5–40. [Zhukova L.G., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. et al. Breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2021;23(1):5–40. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823.
4. Serra F., Lapidari P., Quaquarini E. et al. Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. Drugs Context 2019;8:212579. DOI: 10.7573/dic.212579.
5. Im S., Lu Y., Bardia A. et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019;381:307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
6. Martin M., Garcia-Saenz J., Manso L. et al. Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor for the treatment of metastatic breast cancer. Future Oncol 2020;16(33):2763–78. DOI: 10.2217/fon-2020-0604.
7. Schettini F., De Santo I., Rea C.G. et al. CDK4/6 inhibitors as single agent in advanced solid tumors. Front Oncol 2018;8:608.

8. Rossi V., Berchiolla P., Giannarelli D. et al. Should all patients with OP-positive HER2-negative metastatic breast cancer receive CDK4/6 inhibitor as first-line based therapy? A network meta-analysis of data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT trials. *Cancers* 2019;11:1661. DOI: 10.3390/cancers11111661.
9. Klein M.E., Kovatcheva M., Davis L.E. et al. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell* 2018;34(1):9–20. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.023.
10. Delach S., Caponigro G. Preclinical head-to-head comparison of CDK4/6 inhibitor activity toward CDK4 vs CDK6. Poster PS19-10. SABCS, 8–11 December, 2020.
11. Bellet M., Faten A., Villanueva R. et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919833867.
12. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514–24.
13. Yardley D., Nusch A., Yap Y. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.
14. Spring L.M., Zangardi M., Moy B., Bardia A. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: practical considerations and recommendations. *The Oncologist* 2017;22:1039–48.
15. Cronin K., Berry D. Concern regarding age distribution of breast cancer. *JAMA Surg* 2018;153(11):1060, 1061. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.2087.
16. Fredholm H. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(1):131–43.
17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15.
18. Hurvitz S.A., Franke F., Villanueva-Vazquez R. et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: overall survival (OS) results. *J Clin Oncol* 2019;37(18 Suppl):LBA1008. DOI: 10.1177/1758835920943065.
19. Bardia A. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster 330P. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress, October 19–23, 2018.
20. Beck J.T. Patient-reported outcomes with ribociclib-based therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the phase III MONALEESA-2, -3, -7 trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4–8, 2018.
21. Yardley D.A. Poster P139. ASCO 2020.
22. Tripathy D. Poster PD2-04. SABCS 2020.
23. Lu Y. Oral presentation. ESMO BC 2021.
24. Cejalvo J.M., Martinez de Dueñas E., Galván P. et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2017;77(9):2213–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2717.
25. Johansson A., Trewin C., Hjerkind K. et al. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer* 2019;144(6):1251–61. DOI: 10.1002/ijc.31950.
26. Sonke G., Hart L., Campone M. et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:659–69. DOI: 10.1007/s10549-017-4523-y.
27. Hortobagyi G. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res* 2018;20:123. DOI: 10.1186/s13058-018-1050-7.
28. O’Shaughnessy J., Petrakova K., Sonke G. et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2– advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:127–34. DOI: 10.1007/s10549-017-4518-8.
29. Im S.A., Mukai H., Park I.H. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal Asian women with metastatic breast cancer: results from the phase III, randomized PALOMA-2 study. *J Glob Oncol* 2019;5:1–19. DOI: 10.1200/JGO.18.00173.
30. Johnston S., Martin M., Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z.
31. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2465–72.
32. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA 3 trial of postmenopausal patients (PTS) with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) + ribociclib (RIB). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v856–7.
33. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl):1001. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.
34. Dawood S., Brzozowski K. Efficacy of CDK4/6i in the visceral crisis setting: Result from a real-world database. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl):1047. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1047. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1047.

ORCID автора / ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.06.2021. **Принята к публикации:** 28.07.2021.

Article submitted: 28.06.2021. **Accepted for publication:** 28.07.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-68-74



Кистозная лимфангиома молочной железы: первый случай в отечественной практике

А.Д. Зирияходжаев¹⁻³, Э.К. Сарибекян¹, Е.А. Рассказова¹, Д.Р. Ортабаева¹, Д.Ф. Омарова², С.П. Прокопенко^{1,3}, Н.С. Гоева¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

В статье подробно представлен обзор литературы по кистозным лимфангиомам, а также рассмотрен клинический случай кистозной лимфангиомы молочной железы, которая была диагностирована у пациентки 83 лет. По результатам обследования дифференциальный диагноз проводился между инфильтративным раком и кистозной лимфангиомой молочной железы. Пациентке было выполнено хирургическое лечение в объеме удаления кистозного новообразования. Осложнений не выявлено.

Ключевые слова: кистозная лимфангиома, молочная железа, киста, рак молочной железы

Для цитирования: Зирияходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А. и др. Кистозная лимфангиома молочной железы. Первый случай в отечественной практике. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):68–74. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-68-74

Cystic lymphangioma of the breast. First case in Russian clinical practice

A.D. Zikiryahodzhaev¹⁻³, E.K. Saribekyan¹, E.A. Rasskazova¹, D.R. Ortabaeva¹, D.F. Omarova², S.P. Prokopenko^{1,3}, N.S. Goeva¹

¹P. A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8–2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Rasskazova rasskaz2@yandex.ru

In this article, we review of the existing literature on cystic lymphangiomas and report a case of cystic lymphangioma of the breast in an 83-year-old patient. This case required differential diagnosis between infiltrative cancer and cystic lymphangioma of the breast. The patient has undergone surgery (tumor removal). No complications were observed.

Key words: cystic lymphangioma, breast, cyst, breast cancer

For citation: Zikiryahodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Rasskazova E.A. et al. Cystic lymphangioma of the breast. First case in Russian clinical practice. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):68–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-68-74

Лимфангиома — редкая врожденная доброкачественная опухоль лимфатической системы, характерная для детского возраста: в 90 % всех случаев ее выявляют у детей в возрасте до 2 лет [1, 2]. Более 70 % лимфангиом развиваются в области шеи, 20 % — в подмышечной области, 10 % — в области живота, мошонки и в костях скелета [3].

Лимфангиомы молочной железы встречаются крайне редко, и за последние 40 лет в литературе можно встретить лишь несколько опубликованных клинических наблюдений этого заболевания. За последние 50 лет в мировой литературе было описано 35 случаев лимфангиомы молочной железы, из них 30 — у женщин в возрасте 16–71 года и 5 — у мужчин. Диаметр новообразования

варьировал от 0,7 до 25 см. Наиболее частая локализация – субареолярная зона и верхненаружный квадрант [4]. Это связано с особенностями лимфооттока из ткани молочной железы – 75 % лимфооттока происходит из наружных квадрантов молочной железы [5].

Лимфангиомы развиваются вследствие доброкачественной мальформации расширенных лимфатических сосудов и их эндотелиальной выстилки. Считается, что к этому приводят врожденная слабость стенок лимфатических сосудов, блок лимфатических протоков и пролиферация лимфатических сосудов. Допускается, что травматизация и инфекция могут быть пусковыми факторами пролиферации эндотелия лимфатических сосудов [6].

В начале своего появления лимфангиомы могут быть приняты за простые кисты, лимфоцеле, гематомы или гемангиомы [7]. В зависимости от характера морфологических изменений выделяют простые, цистоидные и кавернозные лимфангиомы. Простые лимфангиомы, как правило, происходят из расширенных мелких лимфатических капилляров. Цистоидные лимфангиомы состоят из крупных кист с хорошо дифференцируемой эндотелиальной выстилкой, заполненных прозрачным содержимым. Кавернозные лимфангиомы отличаются тем, что в полости их кист содержатся лимфоидные агрегаты [8].

Дифференциальную диагностику цистоидной лимфангиомы следует проводить с простыми кистами, фиброзно-кистозной мастопатией, лимфоцеле, гематомой, гемангиомой [9].

Дифференциальную диагностику между гемангиомой и лимфангиомой проводят за счет использования иммуногистохимических маркеров CD31, CD34, подопланина, LYVE-1 и PORX-1 [10]. В литературе встречаются сообщения о злокачественном перерождении долго существующей лимфангиомы в плоскоклеточную карциному (squamous cell carcinoma) [11–13].

Цистоидные лимфангиомы, как правило, являются бессимптомными [3]. Боль и дискомфорт появляются при достижении опухолью больших размеров [14].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) рекомендовано молодым женщинам с плотной структурой молочных желез, оно позволяет дифференцировать солидные и кистозные новообразования [15]. Магнитно-резонансная томография помогает оценить распространенность процесса [16].

В целях диагностики лимфангиомы используют различные методы визуализации.

При маммографии характерна картина в виде дольчатого или округлого новообразования с повышенной плотностью ткани. При магнитно-резонансной томографии цистоидная лимфангиома визуализируется в виде новообразования с септами с низким T1-взвешенным и высоким T2-взвешенным сигналом [14].

Несмотря на то, что ультразвуковой метод является «золотым стандартом» дифференциальной диагно-

стики кистоидных и солидных новообразований, в случае наличия лимфангиомы он не позволяет дать однозначный ответ в пользу последней, поскольку характер изменений может соответствовать также простым кистам или лимфоцеле [6, 11].

При УЗИ лимфангиомы представляют собой гипои или анэхогенные, хорошо очерченные новообразования с линейными перегородками.

Тонкоигольные аспираты содержимого кист при лимфангиоме обычно представлены прозрачной желтоватой жидкостью с большим количеством лимфоцитов. При этом чаще всего цитологическое исследование неинформативно в силу особенностей архитектоники опухоли – отсутствие кровеносных сосудов, наличие жира и фиброзной ткани в препаратах могут соответствовать картине нормальной ткани. Как правило, установить окончательный диагноз удается при гистологическом исследовании операционного материала [6, 11].

Основным методом лечения лимфангиомы молочной железы является хирургический в виде полного удаления опухоли [17]. К другим методам лечения относят частичное удаление опухоли, дренирование кист, склеротерапию, терапию стероидами, радиотерапию, применение углекислотного лазера [12]. Однако все нехирургические методы ассоциированы с высоким риском рецидива болезни [17].

Клинический случай

Пациентка К., 83 лет, обратилась в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена в августе 2020 г. с жалобами на наличие объемного новообразования в правой подмышечной области, которое обнаружила 3 мес назад. Отмечает быстрый рост опухоли, появление неприятных ощущений в правой половине грудной клетки, преимущественно в подмышечной области. При осмотре: имеются отек и гиперемия кожи правой молочной железы. В правой подмышечной области с переходом на верхненаружный квадрант молочной железы определяется объемное новообразование без четких контуров. Пальпаторно новообразование плотнотнэластической консистенции, безболезненное, размером примерно 30 × 20 см, локализуется в границах от заднеподмышечной до срединно-ключичной линии (рис. 1).

Клиническая картина соответствовала, в первую очередь, отечной форме рака молочной железы с конгломератом метастатических лимфатических узлов в подмышечной области.

Выполнено клиническо-инструментальное обследование молочных желез и подмышечных областей. При маммографии: справа новообразование в верхних квадрантах железы, размером 20 × 14 см, с переходом на подмышечную область, края ровные, четкие, бугристые (рис. 2).

При ультразвуковой компьютерной томографии (КТ) (рис. 3, 4) в проекции пальпируемого новообразования



Рис. 1. Внешний вид молочных желез пациентки при поступлении

Fig. 1. Patient's breast upon admission

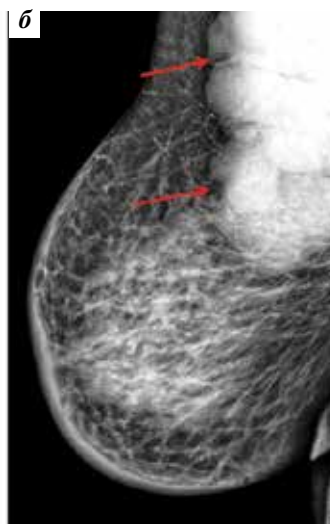


Рис. 2. Картина при маммографии справа: а – косая проекция; б – прямая проекция. Стрелкой указано новообразование

Fig. 2. Mammography scan: a – oblique view; б – frontal view. Tumor is indicated by arrow

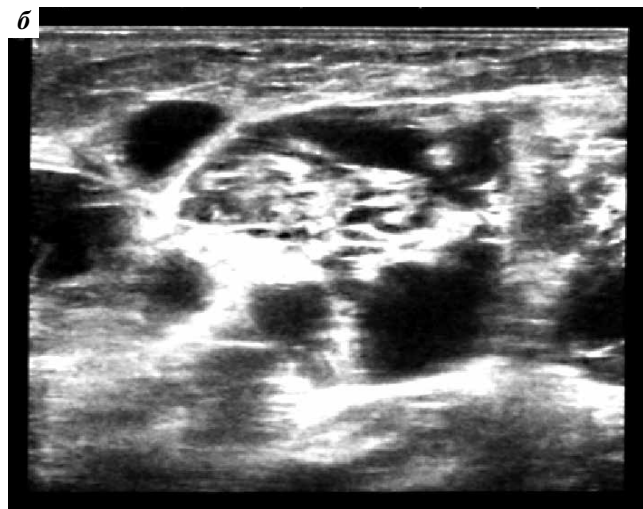
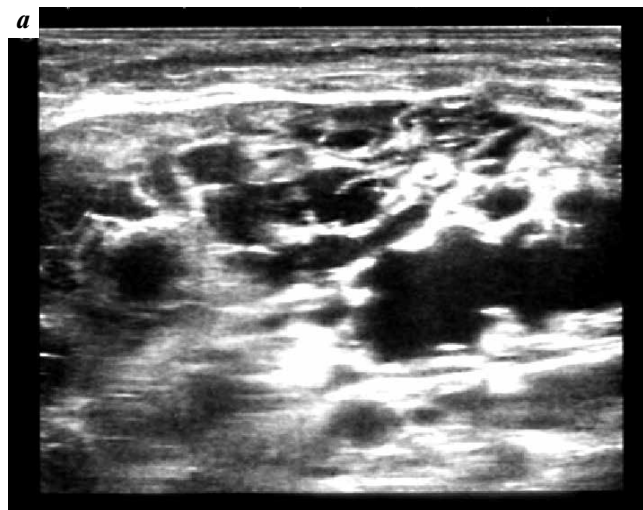


Рис. 3. Эхографическая картина опухоли: а – множественные кисты в правой молочной железе; б – правая подмышечная область

Fig. 3. Ultrasonography of the tumor: а – multiple cysts in the right breast; б – right axillary region

обнаружены множественные жидкостные структуры по типу многокамерной кисты, различного диаметра, из полости которых аспирировано 150 мл жидкости лимфоидного характера. При цитологическом исследовании в аспирате атипичные клетки не обнаружены, имеются базофильные массы, эритроциты и умеренное количество зрелых лимфоцитов. Двукратно выполнена трепанобиопсия новообразования правой подмышечной области. Гистологическое исследование трепанобиоптатов: в пределах исследованного материала морфологическая картина жирового некроза молочной железы. Проведено комплексное инструментальное обследование, включавшее УЗИ органов брюшной полости, малого таза, КТ органов грудной клетки, остеосцинтиграфию, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ, для

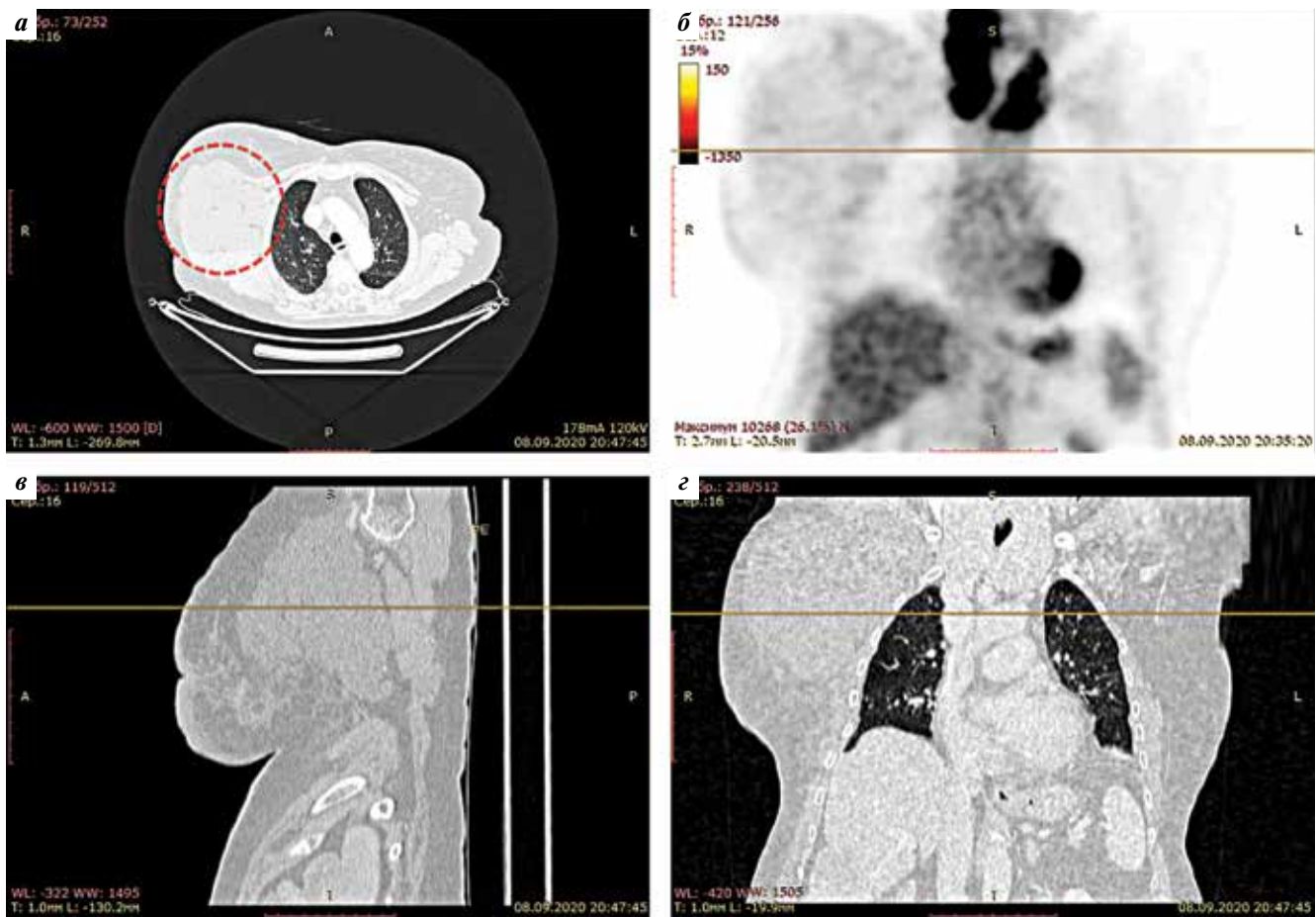


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: а – аксиальная, б – корональная, в – сагиттальная, г – корональная плоскости

Fig. 4. Positron emission tomography/computed tomography scan: a – axial view, б – coronal view, в – sagittal view, г – coronal view

исключения отечно-инфильтративной формы рака молочной железы.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, в правой молочной железе гиперметаболизм фтордезоксиглюкозы ($SUV_{max} = 2,35$), кожа железы отечна, толщиной до 13 мм, в ее наружных отделах с распространением на всю аксиллярную область отмечается конгломерат узлов жидкостной плотности 12–17 ед. общим размером аксиально 110 × 113 мм, сагиттально 164 мм, с фоновым метаболизмом ($SUV_{max} = 1,02$). Нижний край конгломерата узлов находится на уровне нижнего угла лопатки, верхняя граница распространяется вплоть до надключичной области, медиальная поверхность прилежит к межреберным мышцам. Иных очагов патологического гиперметаболизма фтордезоксиглюкозы не выявлено (рис. 4).

Учитывая выраженную клиническую симптоматику, результаты комплексного клиничко-инструментального и патоморфологического обследования, установлен предварительный диагноз: гигантская цистонидная лимфангиома правой молочной железы. Рекомендовано хирургическое лечение.

12.11.2020 выполнена операция в объеме резекции правой молочной железы.

Ход операции. Проведен S-образный разрез в проекции верхненаружного квадранта правой молочной железы с переходом в аксиллярную область (рис. 5, б).

При ревизии в подмышечной области определяется огромный конгломерат из кистозных полостей по типу «виноградной грозди» с лимфоидным содержимым, размеры кист от 2 до 6 см, общий размер 25 × 10 см. Опухоль занимает подмышечную область, распространяется на наружные отделы молочной железы, подлопаточную и подключичную области (рис. 7, 8). Препарат удален единым блоком, из кистозных полостей эвакуировано более 500 мл прозрачной лимфоидной жидкости.

Цитологическое исследование: картина кисты.

Рана послойно ушита, установлены дренажные трубки под молочной железой и подмышечной областью (рис. 9).

При макроскопическом исследовании удаленный препарат представлен новообразованием ячеистого строения местами с гладкой, местами с волокнистой поверхностью, заполненным жидким прозрачным красновато-желтым



Рис. 5. Вид молочной железы на операционном столе
Fig. 5. Intraoperative photo of the patient's breast



Рис. 6. Вид кожного разреза
Fig. 6. Skin incision

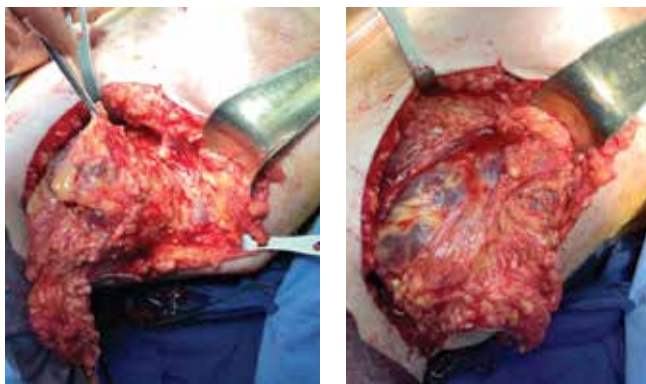


Рис. 7. Вид раны с поликистозным новообразованием
Fig. 7. Surgical wound with the polycystic tumor

содержимым. Из клетчатки выделено также 5 мягкоэластичных лимфатических узлов (рис. 10). При микроскопическом исследовании новообразование ячеистого строения представлено тонкостенными расширенными сосудами со спавшимися стенками, имеющими уплотненную



Рис. 8. Вид раны после удаления опухоли
Fig. 8. Surgical wound after tumor removal



Рис. 9. Вид молочной железы на операционном столе после ушивания раны
Fig. 9. Intraoperative photo of the patient's breast after suturing the wound



Рис. 10. Макроскопическая картина. Препарат молочной железы с подмышечной клетчаткой
Fig. 10. Gross specimen of the breast with axillary fiber

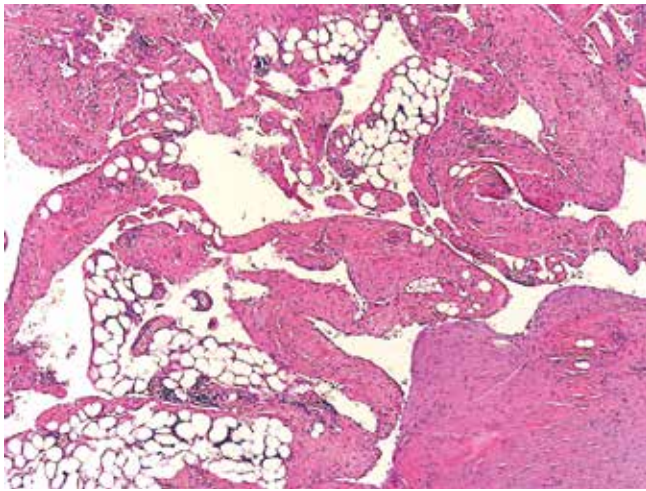


Рис. 11. Микроскопическая картина лимфангиомы. Внутренняя выстилка однорядным кубическим и уплощенным эндотелием. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 11. Microscopic examination of lymphangioma. Internal lining with single-layer cuboidal and squamous epithelium. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

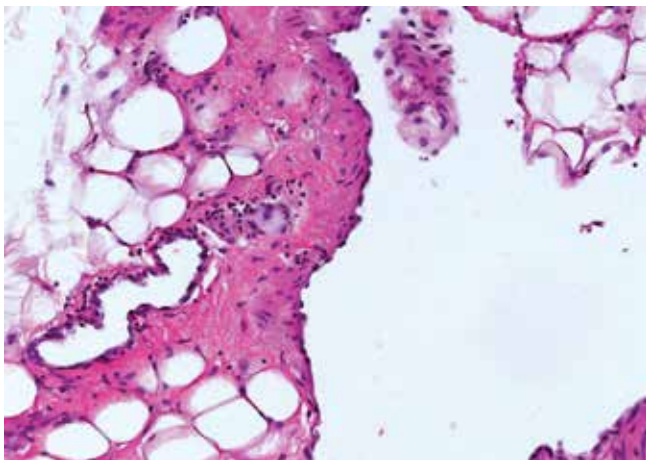


Рис. 12. Микроскопическая картина лимфангиомы. Опухоль ячеистого строения, представлена сосудистыми структурами, частью спавшимися, с толстыми стенками. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 50$

Fig. 12. Microscopic examination of lymphangioma. The tumor has a cellular structure and is composed of partly collapsed vascular structures with thick walls. Hematoxylin and eosin staining, $\times 50$

однорядную кубическую эндотелиальную выстилку, местами с новообразованием сосочковых выступов, с небольшими участками миксоидизации стромы, окруженными лимфоцитарными агрегатами. В 5 исследованных лимфатических узлах имеются гистиоцитоз синусов, очаговое фиброзно-жировое замещение лимфоидной ткани без элементов опухолевого роста. По результатам тотального гистологического исследования операционного материала



Рис. 13. Вид молочных желез пациентки на 5-е сутки после операции: а – передняя проекция; б – боковая проекция

Fig. 13. Patient's breast 5 days postoperatively: a – frontal view; б – lateral view

морфологическая картина соответствует кистозной лимфангиоме (рис. 11, 12).

В раннем и позднем послеоперационном периоде клинически значимых осложнений не наблюдалось, рана заживала первичным натяжением. Пациентка выписана из стационара под наблюдение хирурга на 5-е сутки после операции, косметический результат хороший (рис. 13).

Уже в раннем послеоперационном периоде отмечено уменьшение отека и исчезновение гиперемии кожи правой молочной железы. Имелась длительная лимфорей, в среднем по 100 мл ежедневно в течение 1 мес. При контрольном УЗИ спустя 2 мес признаков рецидива не выявлено.

При динамическом наблюдении признаков рецидива не выявлено.

Лимфангиома является крайне редкой опухолью, которая может поражать молочную железу и имитировать рак. Опухоль может достигать больших размеров и распространяться как по самому органу, так и по региональным полостям. Тактика лечения должна быть хирургической.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hahn S.H., Choi H.Y., Park S.H. et al. Lymphangioma and lymphangiectasia of the breast mimicking inflammatory breast cancer. *J Ultrasound Med* 2011;30:863–5. DOI: 10.7863/jum.2011.30.6.863.
- Kwon S.S., Kim S.J., Kim L. et al. Huge cystic lymphangioma involving the entire breast. *Ann Plast Surg* 2009;62:18–21. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31817e9c2c.
- Sa E.J., Choi Y.H. Cystic lymphangioma of the breast. *J Clin Ultrasound* 1999;27:351–2.
- Rusdianto E., Murray M., Davis J. et al. Adult cystic lymphangioma in the inner quadrant of the breast – rare location for a rare disease: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;20:123–6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.01.021.
- Hultborn K., Larsson L.-G., Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au198. *Acta Radiol* 1955;43(1):52–64. DOI: 10.3109/00016925509172744.
- Hiremath B., Binu V. Case report: Lymphangioma of the breast. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2014203937. DOI: 10.1136/bcr-2014-203937.
- Salvador R., Salvador M., Miranda D. et al. Cystic hygroma of the breast. *Eur J Radiol* 1990;11:215–7. DOI: 10.1016/0720-048x(90)90060-o.
- Kumar V., Abbas A.K., Fausto N. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2005. 547 p.
- Sheth S., Nussbaum A.R., Hutchins G.M. Cystic hygromas in children: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1987;162:821–4.
- Kurosumi M., Namoto C., Suemasu K. et al. Cavernous lymphangioma of the breast: case report with electron microscopic and immunohistochemical investigation. *Jpn J Clin Oncol* 1991;21:129–34.
- Sasi W., Schneider C., Shah R. et al. Recurrent cystic lymphangioma of the breast: Case report and literature review. *Breast Dis* 2010;31(1):43–7.
- Waqar S.N., Khan H., Mekan S.F. et al. Cystic breast lymphangioma. *J Pak Med Assoc* 2004;54:531–3.
- Sa E.J., Choi Y.H. Cystic lymphangioma of the breast. *J Clin Ultrasound* 1999;27:351–2.
- Balaji R., Ramachandran K. Cystic lymphangioma of the breast: magnetic resonance imaging features. *Breast Care (Basel)* 2010;5:250–2. DOI: 10.1159/000319503.
- Pavic D., Koomen M., Kuzmiak C. et al. Ultrasound in the management of breast disease. *Curr Womens Health Rep* 2003;3:156–64.
- Kuhlman J.E., Bouchardy L., Fishman E.K. et al. CT and MR imaging evaluation of chest wall disorders. *Radiographics* 1994;14:571–95.
- Ogun G.O., Oyetunde O., Akang E.E. Cavernous lymphangioma of the breast. *World J Surg Oncol* 2007;5:69. DOI: 10.1186/1477-7819-5-69.

Вклад авторов

А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Сарибекян, С.П. Прокопенко: научное редактирование рукописи;
Е.А. Рассказова, Д.Ф. Омарова: написание текста рукописи;
Д.Р. Ортабаева: обзор публикаций по теме статьи;
Н.С. Гоева: получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.D. Zikiryakhodzaev, E.K. Saribekyan, S.P. Prokopenko: scientific editing of the article;
E.A. Rasskazova, D.F. Omarova: article writing;
D.R. Ortabaeva: review of the publications on the theme of the article;
N.S. Goeva: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
Э.К. Сарибекян / E.K. Saribekyan: <https://orcid.org/0000-0002-1559-1304>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 25.12.2020. Принята к публикации: 25.02.2021.

Article submitted: 25.12.2020. Accepted for publication: 25.02.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-75-80



Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом в дифференциальной диагностике эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы: описание клинических случаев

А.В. Парнас¹, А.И. Пронин², В.С. Ильяков¹, Н.А. Мешчерякова², З.Х. Камолова², Д.И. Невзоров²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Вадимович Парнас alexandraparnas@gmail.com

Рак молочной железы – одно из наиболее распространенных женских онкологических заболеваний и ведущая причина смерти от рака у женщин. Метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, позволяет оценить не только анатомические и структурные, но и метаболические изменения в опухолевой ткани. Повышенное накопление ^{18}F -фторэстрадиола в патологическом очаге коррелирует с эстроген-рецептор-положительным статусом опухоли, что подтверждается иммуногистохимическими исследованиями ткани. Рецепторный статус опухолевого образования принципиально влияет на выбор терапевтической тактики. Представленные клинические примеры демонстрируют возможности совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фторэстрадиолом в диагностике эстроген-рецептор-положительного опухолевого поражения.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФЭС, рецепторы эстрогена, рак молочной железы

Для цитирования: Парнас А.В., Пронин А.И., Ильяков В.С. и др. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом в дифференциальной диагностике эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы: описание клинических случаев. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):75–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-75-80.

Utility of ^{18}F -fluoroestradiol PET/CT in the differential diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: case series

A. V. Parnas¹, A. I. Pronin², V. S. Ilyakov¹, N. A. Meshcheryakova², Z. Kh. Kamolova², D. I. Nevzorov²

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

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Aleksandr Vadimovich Parnas alexandraparnas@gmail.com

Breast cancer is one of the most common female cancers and the leading cause of cancer death in women. The method of positron emission tomography, combined with computed tomography, makes it possible to assess not only anatomical and structural, but also metabolic changes in tumor tissue. The increased accumulation of ^{18}F -fluoroestradiol in the pathological focus correlates with the estrogen receptor-positive status of the tumor, which is confirmed by tissue immunohistochemistry studies. The receptor status of a tumor formation fundamentally affects the choice of therapeutic tactics. The presented clinical examples demonstrate the capabilities of positron emission tomography, combined with computed tomography, with ^{18}F -fluoroestradiol in the diagnosis of the estrogen receptor-positive tumor lesions.

Key words: PET/CT, ^{18}F -FES, estrogen receptors, breast cancer

For citation: Parnas A. V., Pronin A. I., Ilyakov V. S. et al. Utility of ^{18}F -fluoroestradiol PET/CT in the differential diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: case series. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):75–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-75-80.

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения в России, составляя 21,1 % всех злокачественных новообразований у женщин [1]. До 70 % всех случаев РМЖ приходится на долю эстроген-рецептор- и прогестерон-рецептор-положительных форм [2]. Рецепторы эстрогенов (РЭ) играют ключевую роль в схеме лечения и прогнозе ответа на последующую терапию [3].

Несмотря на достижения в молекулярной оценке РМЖ, традиционные методы, такие как иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ткани, остаются незаменимыми в повседневной клинической практике [4]. Однако гетерогенность опухолевого очага играет важную роль при выполнении биопсии и последующего ИГХ-исследования, так как может привести к ложноотрицательному результату при определении статуса РЭ, что в дальнейшем повлияет на тактику лечения [5].

^{18}F -фторэстрадиол (^{18}F -ФЭС) – радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП), аналог эстрадиола, который применяется в диагностике опухолей, экспрессирующих РЭ [6].

По данным различных авторов, положительные результаты совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ)

с ^{18}F -ФЭС коррелируют с последующим ИГХ-исследованием при РМЖ [7–9]. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть использована для оценки экспрессии РЭ также у пациентов мужского пола, страдающих РМЖ. L. Peterson и соавт. сообщают об отсутствии существенного различия средних значений SUV_{max} для обоих полов [10]. РМЖ у мужчин составляет <1 % опухолей этой локализации, занимая 0,3 % в структуре заболеваемости. Принципы диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличаются от таковых у женщин [1].

Клинический случай 1

Пациентка А., 1971 г.р., обратилась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2017 г. для консультации у профильных специалистов.

Анамнез заболевания: С50.5 РМЖ с метастатическим поражением подключичного лимфатического узла (ЛУ) справа, состояние после 6 курсов неоадьювантной полихимиотерапии. Состояние после радикальной резекции правой молочной железы с одномоментным восстановлением ротационным торако-дорсальным лоскутом от 03.10.2012. Адьювантная полихимиотерапия, лучевая терапия грудной стенки и путей лимфооттока в 2013 г.,

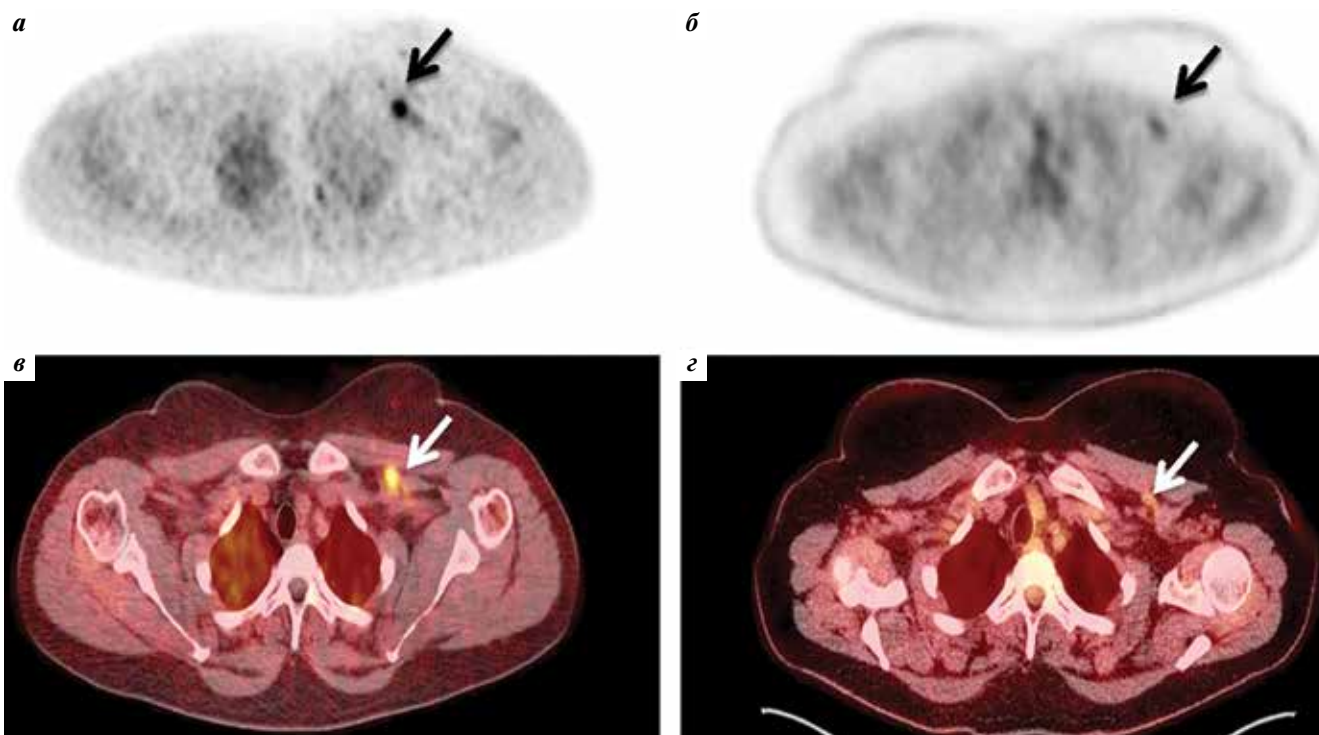


Рис. 1. Пациентка А. Рак молочной железы справа – состояние после комбинированного лечения, прогрессирование, поражение костей и лимфатических узлов. ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (а), ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (б), комбинированные ПЭТ/КТ-изображения с ^{18}F -ФЭС (в) и ^{18}F -ФДГ (г). Одиночный субпекторальный лимфатический узел с гиперфиксацией радиофармацевтического лекарственного препарата по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС (а–в) и низкой фиксацией ^{18}F -ФДГ (б–г), изменения указаны стрелками

Fig. 1. Patient A. Right-sided breast cancer after comprehensive treatment; disease progression with lesions in bones and lymph nodes. ^{18}F -FES PET (а), ^{18}F -FDG PET (б), ^{18}F -FES PET/CT (в), ^{18}F -FDG PET/CT (г). Single subpectoral lymph node with contrast agent hyperfixation seen on ^{18}F -FES PET/CT scans (а–в) and low contrast agent fixation seen on ^{18}F -FDG PET/CT scans (б–г); changes are indicated by arrows

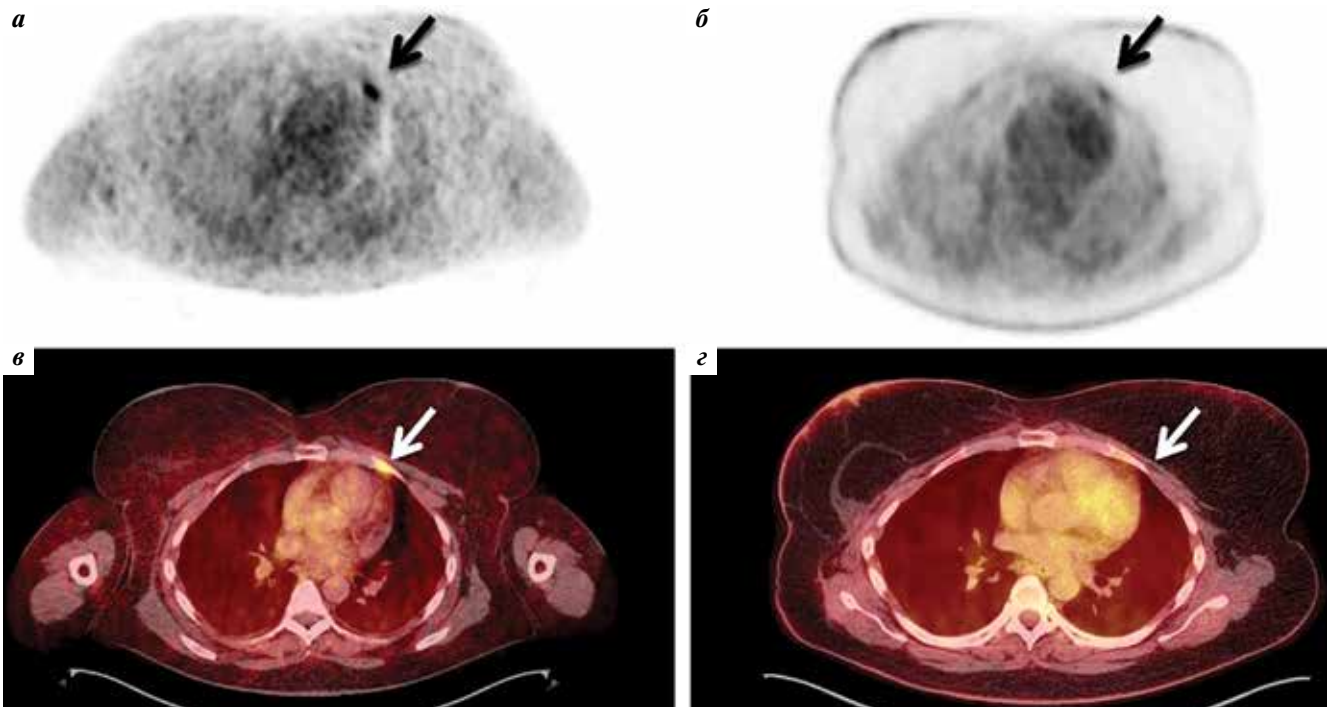


Рис. 2. Пациентка А. Рак молочной железы справа — состояние после комбинированного лечения, прогрессирование, поражение костей и лимфатических узлов. ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (а), ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (б), комбинированные ПЭТ/КТ-изображения с ^{18}F -ФЭС (в) и ^{18}F -ФДГ (г). Гиперфиксация ^{18}F -ФЭС в V ребре слева (а–в) и отсутствие явного накопления ^{18}F -ФДГ (б–г), изменения указаны стрелками

Fig. 2. Patient A. Right-sided breast cancer after comprehensive treatment; disease progression with lesions in bones and lymph nodes. ^{18}F -FES PET (a), ^{18}F -FDG PET (b), ^{18}F -FES PET/CT (c), ^{18}F -FDG PET/CT (d). Hyperfixation of ^{18}F -FES in the left fifth rib (a–c) and no significant accumulation of ^{18}F -FDG (b–d); changes are indicated by arrows

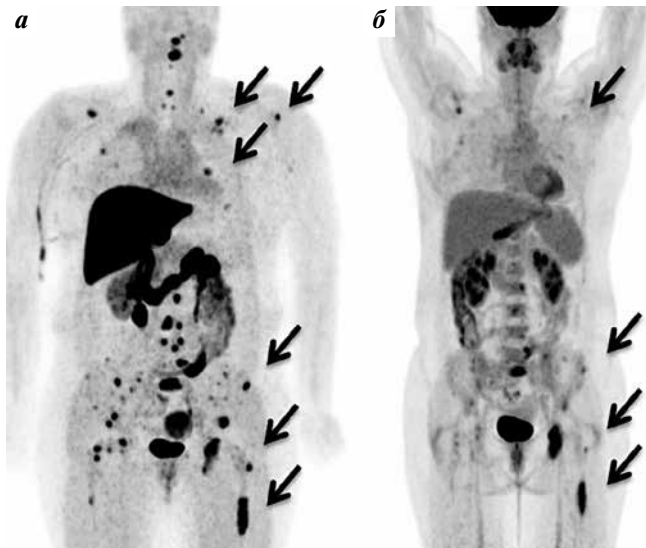


Рис. 3. Пациентка А. Рак молочной железы справа — состояние после комбинированного лечения, прогрессирование, поражение костей и лимфатических узлов. MIP (проекция максимальной интенсивности) изображения ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (а), ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (б). Отмечается значительно большее количество очагов патологической фиксации ^{18}F -ФЭС (а)

Fig. 3. Patient A. Right-sided breast cancer after comprehensive treatment; disease progression with lesions in bones and lymph nodes. Maximum-intensity projection (MIP) images from ^{18}F -FES PET scans (a) and ^{18}F -FDG PET scans (b). Significantly greater number of lesions with pathological fixation of ^{18}F -FES (a)

гормональная терапия (ГТ) тамоксифеном в течение 2 лет. Прогрессирование в апреле 2015 г.: метастатическое поражение ЛУ, состояние после лекарственной терапии. Прогрессирование в 2017 г.: метастазы в костях. В процессе ГТ (золадекс и анастрозол), терапии остеомодифицирующими агентами (золедроновая кислота). При проведении ИГХ-исследования рецидивной опухоли: РЭ — 5 баллов, рецепторы прогестерона — 0 баллов, HER2/neu+, Ki-67 — 30 %. Для определения активности и распространенности опухолевого процесса, оценки статуса РЭ пациентка направлена на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (^{18}F -ФДГ).

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС определяются очаги патологического накопления: в группе ЛУ кзади от грудных мышц слева $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,11$ и в одиночном субпекторальном ЛУ слева $\text{SUV}_{\text{max}} = 2,92$ (рис. 1а, в), а также в костях, с наибольшей метаболической активностью: в переднем отрезке V ребра слева $\text{SUV}_{\text{max}} = 8,47$ (рис. 2а, в), в теле Th³ позвонка $\text{SUV}_{\text{max}} = 9,47$, в костях таза и в верхней трети диафиза левой бедренной кости $\text{SUV}_{\text{max}} = 8,49$.

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выявлена значительно более низкая (при сравнении с исследованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС) патологическая фиксация в одиночном субпекторальном ЛУ слева $\text{SUV}_{\text{max}} = 2,03$ (рис. 1б, г), количество очагов патологической фиксации РФЛП в костях было значительно меньшим, наибольшая метаболическая активность:

в теле С3 позвонка $SUV_{max} = 4,52$, в верхней трети диафиза левой бедренной кости $SUV_{max} = 6,18$, в левой седалищной кости $SUV_{max} = 8,60$ (рис. 3).

Учитывая множественность очагов патологического накопления ^{18}F -ФЭС, а также большее количество метастатических находок в сравнении с ^{18}F -ФДГ (см. рис. 3), результаты исследования с ^{18}F -ФЭС можно расценивать как способ оценки экспрессии РЭ при эстроген-рецептор-положительном РМЖ и метод оценки распространенности процесса. После проведения исследования пациентке была продолжена ГТ и терапия бисфосфонатами с положительным терапевтическим ответом.

Клинический случай 2

Пациент У., 1939 г.р., находится на динамическом наблюдении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 г.

Анамнез заболевания: С50.8 рак левой молочной железы T4N1M0, хирургическое лечение в 2010 г., адъювантная терапия анастрозолом в течение 5 лет. Прогрессирование в 2017 г., метастазы в легких, костях, ЛУ средостения, гидроторакс. В процессе ГТ. С октября 2017 г.

проводится терапия в режиме золадекс + анастрозол, терапия остеомодифицирующими агентами (золедроновая кислота). При проведении ИГХ-исследования рецидивной опухоли: РЭ – 8 баллов, рецепторы прогестерона – 8 баллов, HER2/neu – 0.

Для определения активности и распространенности опухолевого процесса, оценки статуса РЭ пациент направлен на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ.

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС определяются очаги патологического накопления: в единичных ЛУ левой надключичной области $SUV_{max} = 1,98$, в неравномерно утолщенной плевре левого легкого с наличием множественных узлов $SUV_{max} = 5,93$ (рис. 4а, в), в зоне смешанной деструкции рукоятки грудины $SUV_{max} = 4,44$ (рис. 5а, в), в субкаринальном ЛУ $SUV_{max} = 2,76$.

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ определяются очаги патологического накопления: в единичных ЛУ левой надключичной области $SUV_{max} = 2,23$, в неравномерно утолщенной плевре левого легкого с наличием множественных узлов $SUV_{max} = 9,94$ (рис. 4б, г), в зоне смешанной деструкции рукоятки грудины $SUV_{max} = 4,13$ (рис. 5б, г), паратрахеальных и субкаринальных ЛУ $SUV_{max} = 3,89$ (рис. 6). Также была отмечена повышенная фиксация ^{18}F -ФДГ

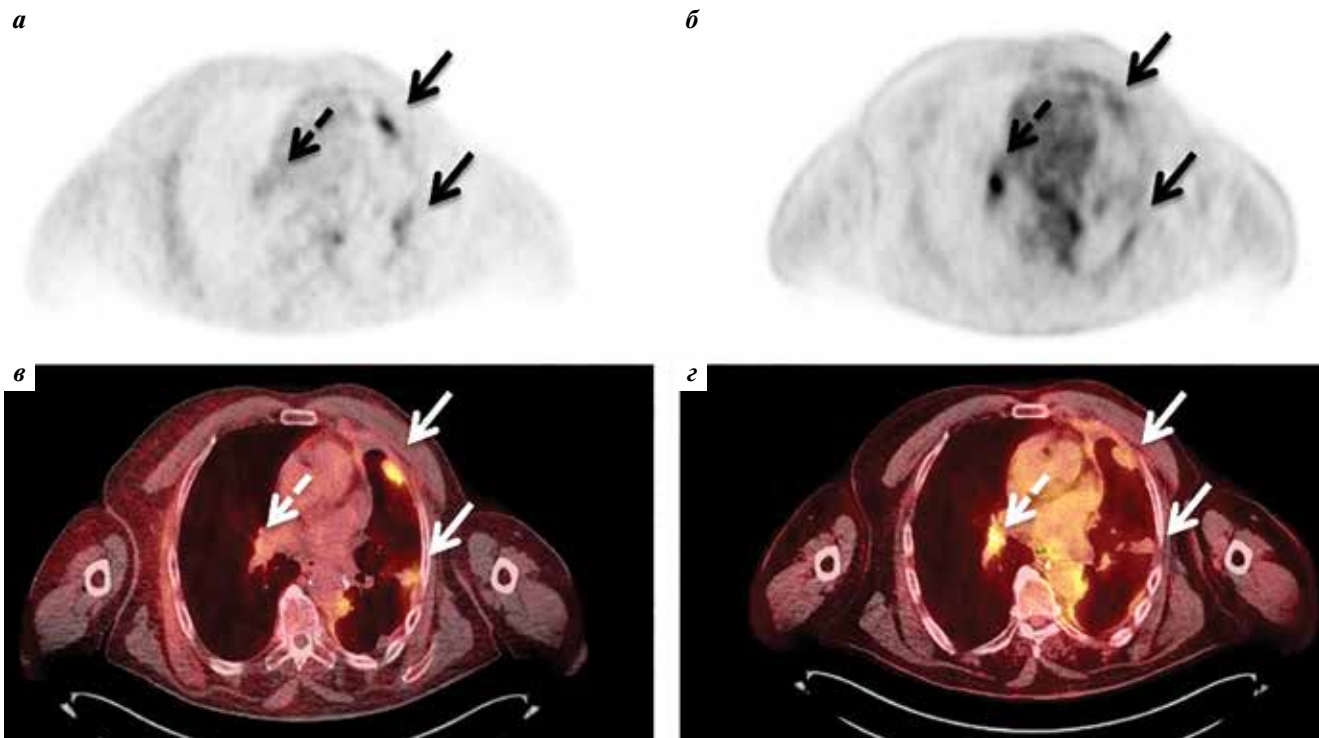


Рис. 4. Пациент У. Рак молочной железы слева – состояние после комбинированного лечения, прогрессирование, в процессе гормонотерапии. ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (а), ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (б), комбинированные ПЭТ/КТ-изображения с ^{18}F -ФЭС (в) и ^{18}F -ФДГ (г). Гиперфиксация ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ в неравномерно утолщенной плевре левого легкого с наличием множественных узлов (указаны стрелками), патологическое накопление ^{18}F -ФДГ в бронхопальмональном лимфатическом узле справа и отсутствие повышенного накопления ^{18}F -ФЭС (изменения указаны пунктирными стрелками)

Fig. 4. Patient U. Left-sided breast cancer after comprehensive treatment; disease progression during hormone therapy. ^{18}F -FES PET (a), ^{18}F -FDG PET (б), ^{18}F -FES PET/CT (в), ^{18}F -FDG PET/CT (г). Hyperfixation of ^{18}F -FES and ^{18}F -FDG in the irregularly thickened pleura of the left lung with multiple lesions (arrows); pathological accumulation of ^{18}F -FDG in the bronchopulmonary lymph node on the right and no accumulation of ^{18}F -FES (changes are indicated by dotted arrows)

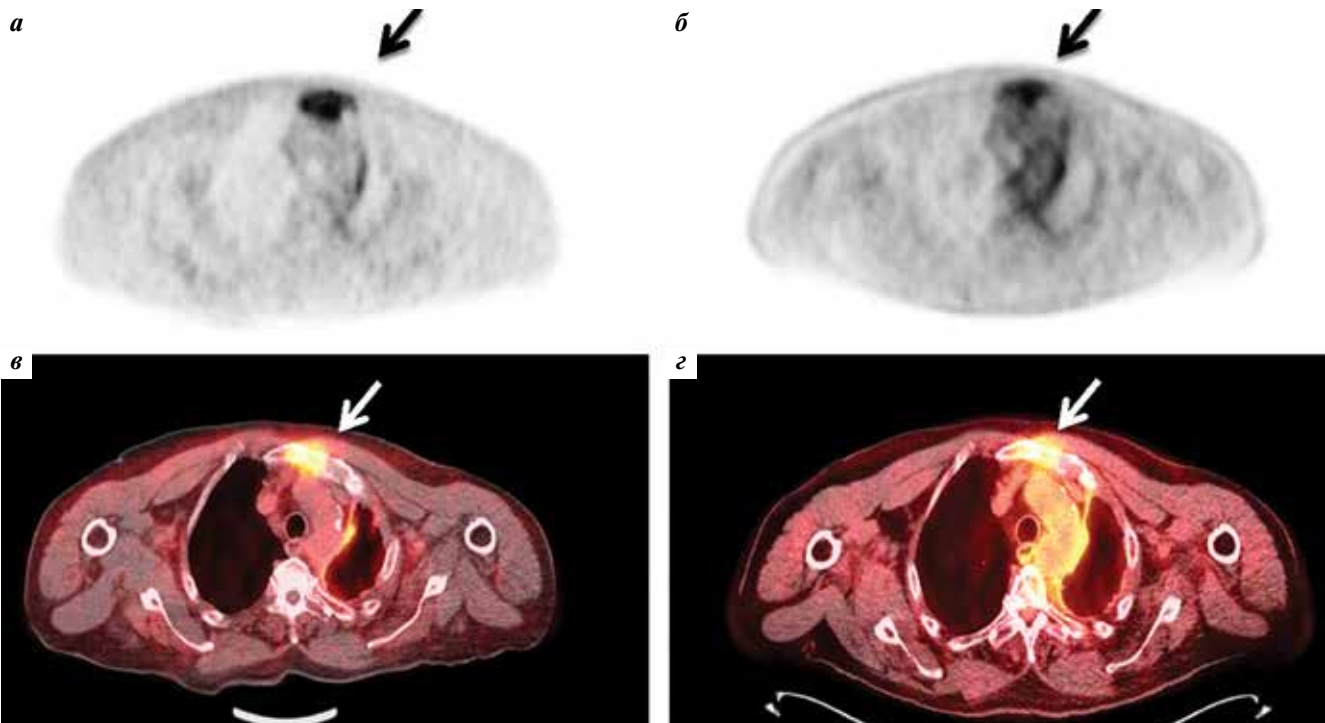


Рис. 5. Пациент У. Рак молочной железы слева — состояние после комбинированного лечения, прогрессирование, в процессе гормонотерапии. ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (а), ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (б), комбинированные ПЭТ/КТ-изображения с ^{18}F -ФЭС (в) и ^{18}F -ФДГ (г). Гиперфиксация ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ в зоне смешанной деструкции рукоятки грудины (изменения указаны стрелками)

Fig. 5. Patient U. Left-sided breast cancer after comprehensive treatment; disease progression during hormone therapy. ^{18}F -FES PET (а), ^{18}F -FDG PET (б), ^{18}F -FES PET/CT (в), ^{18}F -FDG PET/CT (г). Hyperfixation of ^{18}F -FES and ^{18}F -FDG in the area of mixed destruction of the manubrium (changes are indicated by arrows)

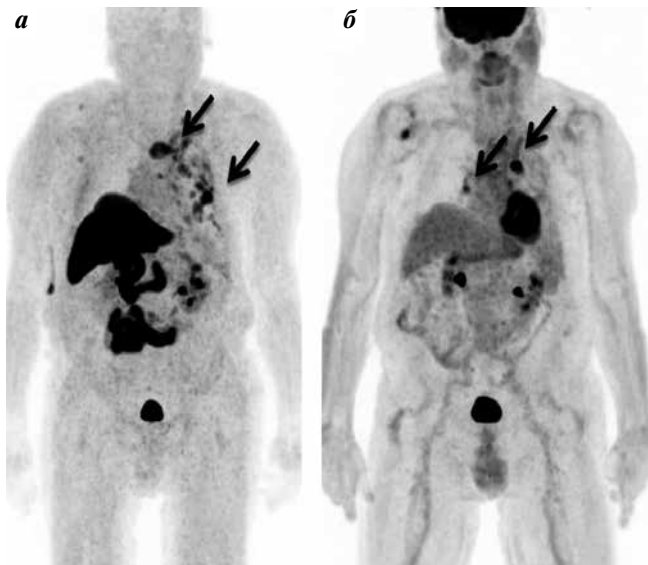


Рис. 6. Пациент У. Рак молочной железы слева — состояние после комбинированного лечения, прогрессирование, в процессе гормонотерапии. MIP (проекция максимальной интенсивности) изображение ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (а), ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (б). Отмечается большее количество очагов патологической фиксации ^{18}F -ФЭС (а)

Fig. 6. Patient U. Left-sided breast cancer after comprehensive treatment; disease progression during hormone therapy. Maximum-intensity projection (MIP) images from ^{18}F -FES PET scans (а) and ^{18}F -FDG PET scans (б). Multiple lesions with pathological fixation of ^{18}F -FES (а)

в бронхопульмональном ЛУ справа — $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,21$, с кальцинатами в структуре, что может быть обусловлено неопухолевыми (воспалительными) изменениями.

При динамическом контроле после окончания ГТ наблюдается стабилизация процесса. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 03.04.2019: по результатам исследования получены данные о наличии остаточной активной опухолевой ткани по плевре левого легкого — положительная динамика при сравнении с ПЭТ/КТ от 06.06.2018. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 24.08.2020: по сравнению с данными ПЭТ/КТ от 03.04.2019 сохраняется без значимой динамики повышенное накопление РФЛП в прикорневых отделах левого легкого и в корне правого легкого.

Представленные клинические случаи демонстрируют возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС для оценки рецепторного статуса отдаленных метастатических очагов, которые труднодоступны для биопсии.

Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у пациентки А. позволило продолжить ГТ с положительным ответом.

У пациента У. при проведении ПЭТ/КТ отмечалось повышенное накопление обоих РФЛП во всех метастатических очагах, кроме правого бронхопульмонального ЛУ, где отсутствовало патологическое накопление ^{18}F -ФЭС.

Также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС учитывает гетерогенность опухоли, давая возможность прогнозировать

и контролировать ответ на терапию, что актуально в контексте персонализированной медицины. Отсутствие патологического накопления ^{18}F -ФЭС и гиперфиксация ^{18}F -ФДГ свидетельствуют о неопухолевых изменениях или о гетерогенности метастатического

очага, что играет важную роль в дальнейшей терапевтической схеме лечения пациента.

В перспективе ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может стать методом выбора для пациентов с эстроген-рецептор-положительным РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (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, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Waks A.G., Winer E.P. Breast cancer treatment: A review. *JAMA* 2019;321(3): 288–300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.
3. Hoppers G.A., Helmond F.A., de Vries E.G. et al. PET imaging of steroid receptor expression in breast and prostate cancer. *Curr Pharm Des* 2008;14:3020–32. DOI: 10.2174/138161208786404362.
4. Bonacho T., Rodrigues F., Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem* 2019;1–21. DOI: 10.1080/10520295.2019.1651901.
5. Seenu V., Sharma A., Kumar R. et al. Evaluation of estrogen expression of breast cancer using ^{18}F -FES PET CT-A novel technique. *World J Nucl Med* 2020;19:233–9.
6. Dehdashti F., Mortimer J.E., Siegel B.A. et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: Comparison with FDG-PET and *in vitro* receptor assays. *J Nucl Med* 1995;36:1766–74.
7. Gemignani M.L., Patil S., Seshan V.E. et al. Feasibility and predictability of perioperative pet and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer. *J Nucl Med* 2013;54:1697–1702. DOI: 10.2967/jnumed.112.113373.
8. Kurland B.F., Peterson L.M., Lee J.H. et al. Estrogen receptor binding (^{18}F -FES PET) and glycolytic activity (^{18}F -FDG PET) predict progression-free survival on endocrine therapy in patients with ER⁺ breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:407–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0362.
9. Liao G.J., Clark A.S., Schubert E.K. et al. ^{18}F -fluoroestradiol PET: Current status and potential future clinical applications. *J Nucl Med* 2016;57:1269–75. DOI: 10.2967/jnumed.116.175596.
10. Peterson L., Manohar P., Wu V. et al. ^{18}F -Fluoroestradiol (FES) and ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG) PET imaging in male breast cancer. *J Nucl Med* 2018;59(Suppl 1):54. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0362.

Вклад авторов

А.В. Парнас: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.И. Пронин, З.Х. Камолова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Н.А. Мещерякова: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования;
В.С. Ильяков, Д.И. Невзоров: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.V. Parnas: writing the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;
A.I. Pronin, Z.Kh. Kamolova: development of research design, review of publications on the theme of the article, analyzing of the data obtained;
N.A. Meshcheryakova: review of publications on the theme of the article, development of research design;
V.S. Ilyakov, D.I. Nevzorov: research design development, analyzing the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Парнас / A.V. Parnas: <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>
А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>
В.С. Ильяков / V.S. Ilyakov: <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>
Н.А. Мещерякова / N.A. Meshcheryakova: <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>
З.Х. Камолова / Z.Kh. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-4376-3978>
Д.И. Невзоров / D.I. Nevzorov: <https://orcid.org/0000-0003-2969-0191>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 12.04.2021. Принята к публикации: 11.05.2021.

Article submitted: 12.04.2021. Accepted for publication: 11.05.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-81-92



Стекловидноклеточные карциномы шейки матки

К.В. Сафронова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, Е.А. Ульрих^{2,3}, И.В. Берлев^{1,2}, А.Ф. Урманчиева^{1,2}

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Кристина Витальевна Сафронова kristina-skalli@yandex.ru

Цель исследования – выявить особенности частоты встречаемости, клинической картины, методов диагностики и лечения стекловидноклеточных карцином (glassy cell carcinoma, GCC) шейки матки.

Материалы и методы. В публикации освещены 4 случая диагностированных GCC шейки матки в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 5-летний период – с 2015 по 2020 г.

Результаты. Частота встречаемости GCC шейки матки составляет 1,08 % всех случаев рака шейки матки. Все пациентки в исследовании имели местно-распространенную форму заболевания II и III стадий. Всем пациенткам проводилось индивидуализированное лечение. Во всех случаях наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Выводы. Основная проблема заключается в редкой встречаемости GCC шейки матки. Выбор тактики лечения решается только мультидисциплинарно и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак шейки матки, стекловидноклеточная карцинома, аденокарцинома

Для цитирования: Сафронова К.В., Артемьева А.С., Ульрих Е.А. и др. Стекловидноклеточные карциномы шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):81–92. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-81-92.

Glassy cell carcinoma of cervix

K. V. Safronova^{1,2}, A. S. Artemieva¹, E. A. Ulrikh^{2,3}, I. V. Berlev^{1,2}, A. F. Urmanchieva^{1,2}

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

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

³V.A. Almasova National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Kristina Vitalyevna Safronova kristina-skalli@yandex.ru

Objective: to identify the features of the frequency of occurrence, clinical presentation, methods of diagnosis and treatment of vitreous cell carcinomas of the cervix.

Materials and methods. The publication highlights 4 cases of diagnosed GCC of the cervix at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center for a five-year period from 2015 to 2020.

Results. The incidence of vitreous cell carcinomas of the cervix is 1.08 % of all cases of cervical cancer. The study included only patients with locally advanced forms of stage II and III diseases. All patients underwent individualized treatment. In three cases, progression of the disease was observed during treatment.

Conclusions. The main problem is the rare occurrence of vitreous cell carcinomas of the cervix. The choice of treatment tactics is decided only on a multidisciplinary basis and requires further research.

Key words: cervical cancer, vitreous cell carcinoma, glassy cell carcinoma, adenocarcinoma

For citation: Safronova K.V., Artemieva A.S., Ulrikh E.A. et al. Glassy cell carcinoma of cervix. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):81–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-81-92.

По данным популяционного ракового регистра злокачественных новообразований в России на 2019 г., рак шейки матки занимает 5-е место по частоте встречаемости среди женщин Российской Федерации и 3-е место в мире, причем 80 % случаев приходится на развивающиеся страны [1, 2]. Для всех видов рака шейки матки, независимо от гистологического типа, общая 5-летняя выживаемость приближается к 75 %. Плоскоклеточный рак составляет 90 %, а большинство оставшихся 10 % – аденокарциномы. В последние годы наблюдается рост заболеваемости аденокарциномами [3, 4].

Стекловидноклеточная карцинома (glassy cell carcinoma, GCC) шейки матки является очень редкой формой низкодифференцированных карцином шейки матки, на долю которой приходится примерно 1–2 % всех карцином шейки матки [2–4]. Впервые GCC шейки матки как специфическую морфологическую форму рака шейки матки описали в 1956 г. А. Glucksmann и С. Cherry и классифицировали эту опухоль как низкодифференцированную аденосквамозную карциному, обладающую 3 отличительными признаками: 1) резкие клеточные границы; 2) эозинофильная цитоплазма, имеющая вид матового стекла; 3) большие круглые или овоидные ядра с выступающими ядрышками [5]. Два десятилетия спустя Р. Littman и соавт. подробно описали GCC, расширив морфологические и диагностические критерии [6].

Согласно пересмотренной классификации опухолей женских репродуктивных органов Всемирной организации здравоохранения 2014 г., GCC шейки матки классифицируется как подтип «других эпителиальных опухолей» [7].

Средний возраст пациенток с GCC примерно на 10 лет меньше, чем средний возраст всех пациенток с раком шейки матки [6, 8]. В проведенных исследованиях рядом авторов была обнаружена связь между GCC и вирусом папилломы человека высокого риска: вирусы папилломы человека 18, 16 и 32-го типа были обнаружены у 67 % (28 из 41) обследованных пациенток [9, 10].

Наиболее распространенным симптомом GCC является вагинальное кровотечение в течение 3–4 мес [9, 10]. В исследовании Р. Littman и соавт. GCC шейки матки имела быстрый темп прогрессирования и высокую частоту развития отдаленных метастазов в легких, печени, селезенке и костях, в отличие от плоскоклеточного рака [6]. По данным Н. J. Gray и соавт., J. S. Reis-Filho и соавт., местные рецидивы обычно диагностируются в верхней трети влагалища, в параметриях и парааортальных лимфатических узлах [11, 12]. Большинство рецидивов было выявлено в течение 24 мес после первичной терапии [8, 13], и только в 1 случае – через 31 мес после лечения [11].

Гистологические и иммуногистохимические особенности. GCC шейки матки – это низкодифференциро-

ванная аденосквамозная карцинома. Патоморфологический диагноз GCC шейки матки основан на критериях, установленных А. Glucksmann и С. Cherry [5] и усовершенствованных Р. Littman и соавт. [6]. Существует 3 основных критерия микроскопической диагностики GCC: 1) клетки с умеренным количеством цитоплазмы по типу «матового стекла» или мелкозернистого вида; 2) отчетливая клеточная граница, окрашиваемая эозином и ШИК(PAS)-положительная; 3) большие ядра с крупными заметными ядрышками. Кроме того, GCC свойственны неспособность опухолевых клеток окрашиваться муцикармином или PAS после переваривания диастазой, отсутствие или редкость плоскоклеточной или железистой дифференцировки, большой размер клеток (в 3–5 раз больше малого лимфоцита или нейтрофила), большое количество фигур митоза с частыми аномальными формами, плотный воспалительный инфильтрат, состоящий из плазматических клеток и эозинофилов. Крупные опухолевые клетки с хорошо выраженной цитоплазмой и открытым хроматином придают GCC характерный стеклоподобный вид.

Клетки со стеклоподобными морфологическими характеристиками описываются как преобладающие (>85 % площади опухоли) или очаговые (33–85 % площади опухоли). Возможно, что GCC является частью спектра гистологических находок при аденосквамозной карциноме, а не отдельным гистологическим подтипом рака шейки матки [14]. Иммуногистохимически GCC экспрессирует маркеры как плоскоклеточного рака (p63, цитokerатин 34βE12), так и аденокарциномы (CAM5.2, MUC1, MUC2, CEA), а также имеет высокий индекс пролиферации при окраске моноклональными антителами к Ki-67 (как правило, >70 % положительных клеток) [15], что свидетельствует о большой фракции делящихся клеток в этой опухоли и предоставляет ценную прогностическую информацию.

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки труднодиагностируема и имеет крайне неблагоприятный прогноз, однако проведение дополнительных исследований, таких как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография, значительно улучшает диагностические возможности. Пациентки должны быть оценены на наличие диссеминированного заболевания перед началом лечения. Процесс постановки диагноза должен быть завершен как можно быстрее из-за агрессивного темпа роста опухоли.

Методом выбора лечения для ранних стадий (I и II стадии по критериям FIGO) GCC является хирургический – радикальная гистерэктомия с двусторонней тазовой лимфаденэктомией [16]. При наличии поражения тазовых лимфатических узлов высок риск метастазирования в парааортальные лимфатические узлы, в таких случаях стоит рассмотреть парааортальную лимфаденэктомию [17].

Поскольку ГСС шейки матки часто поражает молодых женщин, некоторые авторы рассматривают возможность сохранения яичников пациенткам во время радикальной операции на ранней стадии заболевания. G. Ferrandina и соавт. сообщали об успешном лечении пациентки с IVB1 стадией по критериям FIGO, которой была выполнена конизация шейки матки с последующей лапароскопической лимфаденэктомией [18], но W.A. Nahhas и соавт., S.A. Reisinger и соавт. приводят 2 случая с диагностированными метастазами в яичник [19, 20]. Агрессивный характер этой опухоли должен быть скорее противопоказанием для сохранения яичников у пациенток с ГСС шейки матки.

Пациенткам с опухолями больших размеров в качестве неоадьювантного лечения может быть проведена химиотерапия по схеме паклитаксел + карбоплатин, это лечение позволяет уменьшить размер новообразования, что, в свою очередь, дает возможность провести хирургическое лечение таких пациенток; также данная схема лечения показала свою эффективность при рецидивах ГСС [21–23]. При местно-распространенных формах заболевания, по данным ряда авторов, эффективными оказались схемы лекарственной терапии карбоплатин + этопозид + эпирубицин и цисплатин + этопозид + митомицин С [24, 25].

К факторам высокого риска рецидива относятся большой размер опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы, распространение в параметрии и наличие опухолевых клеток в краях резекции [26–30]. Факторы промежуточного риска включают лимфоваскулярную инвазию, глубокую стромальную инвазию и размер опухоли >3 см [11]. Пациенткам с ГСС шейки матки и по крайней мере 1 фактором высокого или промежуточного риска рецидива должна быть проведена адьювантная терапия [11].

По данным W.J. Koh и соавт., в качестве адьювантного лечения радиотерапия снижает частоту рецидивов у пациенток с ГСС [31] и улучшает выживаемость [8, 11]. Хотя по данным A. Glucksmann и C. Cherry ГСС шейки матки считается малочувствительной к лучевой терапии [5], в своем исследовании они отметили, что после облучения стекловидные клетки увеличивались и иногда обнаруживали некоторый паракератоз, но, как правило, не проявляли повышенной дифференцировки в форме кератинизации или выработки муцина. P. Littman и соавт. [6] в своем исследовании наблюдали только заметные радиационные изменения стекловидных клеток у 1 из 8 прооперированных пациенток. Эти наблюдения позволяют предположить, что лучевая терапия не приводит к улучшению прогноза при больших размерах опухолей.

Комбинированное лечение с послеоперационной химиолучевой терапией на основе паклитаксела и карбоплатина, по данным исследования Н. Kuroda и соавт., оказалось эффективным [32]. Но есть сообщения

о случаях, резистентных к любой схеме химиотерапии [33–35].

Вопрос о лечении пациенток с прогрессированием заболевания остается без ответа. Пациентки с поздними стадиями заболевания могут получать в качестве основного лечения курс радикальной химиолучевой терапии или лекарственную химиотерапию. После достижения ремиссии следует рассмотреть возможность радикальной гистерэктомии с лимфаденэктомией. Вопрос химиотерапевтического лечения требует дальнейшего изучения.

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки имеет худший прогноз, чем другие гистологические подтипы рака шейки матки [5]. В ранних исследованиях 1976, 1983, 1988 и 1991 гг. 5-летняя выживаемость больных составляла от 13 до 30 % [2, 16, 19, 36–39]. В некоторых исследованиях средняя выживаемость была менее 1 года [8, 9, 40]. В 1976 г. P. Littman и соавт. опубликовали первую серию наблюдений 13 пациенток с ГСС, сообщив об общей выживаемости только в 31 % случаев [6]. В последующих сериях наблюдений были отмечены аналогичные низкие показатели выживаемости. Однако недавние исследования не подтвердили предыдущие сообщения [1, 14, 29]. В 2002 г. H.J. Gray и соавт. исследовали прогноз у 22 пациенток с ГСС, и общая выживаемость для всех стадий составила 73 %, что было сопоставимо с 75 % выживаемостью для всех карцином шейки матки и выше, чем ранее описанная выживаемость [29]. Пятилетняя общая выживаемость для ГСС I стадии, сообщенная H.J. Gray и соавт. [11] и C. Guitarte и соавт. [2], составила 86 и 73,5 % соответственно, оба показателя были сопоставимы с общей выживаемостью для всех карцином шейки матки I стадии [30]. Более ранние исследования также показали, что большинство ГСС диагностируются на I стадии, и распределение этой стадии сходно с распределением плоскоклеточной карциномы [29]. Предполагается, что улучшение общей выживаемости может быть связано с достижениями в области визуализации и хирургических методов, ведущих к более раннему обнаружению ГСС. В исследовании N. Yoon и соавт. 5-летняя общая выживаемость 3 пациенток с ГСС IVB1 стадии составила 100 % [40]. Хотя трудно определить причины столь высоких показателей выживаемости из-за небольшого числа случаев, химиолучевая терапия, возможно, улучшила исход болезни для пациенток на II стадии заболевания [29]. Комплексная терапия изменила плохой прогноз для пациенток на ранней стадии, и 5-летняя выживаемость в настоящее время составляет 80 % у пациенток с ранней стадией заболевания (I стадия по критериям FIGO) [4, 21].

Цель исследования – определение особенностей клинического проявления, методов диагностики и лечения пациенток с ГСС шейки матки.

Материалы и методы

За 5-летний период, с 2015 по 2020 г., из 368 пациенток с диагнозом рака шейки матки, обратившихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»), было диагностировано только 4 случая гистологически подтвержденной ГСС шейки матки, что составляло 1,08 % частоты встречаемости, а это является казуистикой, так же как саркомы и меланомы шейки матки [41, 42]. Клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Иммуногистохимические особенности ГСС шейки матки. ГСС шейки матки характеризуется отчетливыми гистологическими особенностями и агрессивным клиническим течением. Хотя эта опухоль обычно считается низкодифференцированной разновидностью аденосквамозной карциномы, все же требуется уточнение фенотипа и гистогенеза.

В нашем исследовании для определения иммунофенотипа опухоли проведен иммуногистохимический анализ во всех 4 случаях ГСС шейки матки по 7 критериям, данные представлены в табл. 2.

Все исследованные опухоли имели выраженное block type-окрашивание с белком p16, что определяет их происхождение из эпителия шейки матки. В 3 случаях опухоли имели характерный для ГСС иммунофенотип MUC2+ и p40+, только в 1 случае диагноз был поставлен на основе морфологических и клинико-диагностических особенностей опухоли. Во всех случаях не было выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов.

В качестве примера гистологического и иммуногистохимического исследования ГСС представлены сканы стекол (рис. 1).

Более подробная информация о каждом клиническом случае представлена ниже.

Клинический случай 1

Пациентка М., 27 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в мае 2015 г. Из анамнеза: наблюдалась у гинеколога по месту жительства по поводу эрозии, лечения не получала, в мае 2015 г. при очередном осмотре выявлена смешанного характера опухоль шейки матки, легко кровоточащая при скарификации. Гистологическое исследование биоптата опухоли шейки матки №93868: ГСС шейки матки.

Таблица 1. Клинические характеристики пациенток со стекловидноклеточными карциномами шейки матки

Table 1. Clinical characteristics of patients with cervical glassy cell carcinoma

№	Год лечения Year of treatment	Возраст, лет Age, years	Клиническое проявление Clinical manifestation	Стадия Stage	Лечение Treatment	Результат лечения/период наблюдения Treatment outcome/follow-up time
1	2015	27	Эндофитно-экзофитная опухоль Exophytic/endophytic tumor	IIIb pT2bN1M0	Хирургическое стадирование + стереотаксическая лучевая терапия Surgical staging + stereotactic radiotherapy	Рецидив через 10 мес. Через 26 мес – смерть от прогрессирования Relapse after 10 months and death after 26 months due to disease progression
2	2019	33	Эндофитно-экзофитная опухоль Exophytic/endophytic tumor	IIIb cT2bNoM0	Неoadъювантная полихимиотерапия 2 цикла, отказ от дальнейшего лечения Two cycles of neoadjuvant polychemotherapy; the patient refused to continue therapy	Прогрессирование через 3 мес на фоне неoadъювантной полихимиотерапии; связь с пациенткой потеряна Disease progression after 3 months of neoadjuvant polychemotherapy; the patient was lost to follow-up
3	2019	27	Экзофитная опухоль Exophytic tumor	IIIb cT1b2N1Mo	Неoadъювантная полихимиотерапия 2 цикла, стереотаксическая химиолучевая терапия, хирургическое лечение, иммунотерапия Two cycles of neoadjuvant polychemotherapy, stereotactic chemoradiotherapy, surgery, immunotherapy	Продолжительность наблюдения составила 26 мес. В настоящее время продолжает лечение на фоне прогрессирования заболевания The duration of follow-up is 26 months. The patient continues treatment despite disease progression
4	2019	33	Эндофитная опухоль Endophytic tumor	IIIb T2bN1Mo	Стереотаксическая химиолучевая терапия Stereotactic chemoradiotherapy	Продолжительность наблюдения составила 18 мес. Частичный регресс/6 мес без признаков прогрессирования Partial response after 6 months without evidence of disease progression

Таблица 2. Иммуногистохимический профиль стекловидноклеточных карцином шейки матки
Table 2. Immunohistochemical profiles of cervical glassy cell carcinomas

Иммуногистохимический маркер Immunohistochemical marker	MUC2	p16	p40	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
№ гистопрепарата Specimen No.							
93868	1	1	1	1	1	1	1
381860	0	1	0	1	1	1	1
390459	1	1	1	1	1	1	1
397911	1	1	1	1	1	1	1

Иммуногистохимическое исследование: положительное окрашивание в клетках опухоли антителами MUC2, p16, p40, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Установлен клинический диагноз: рак шейки матки ПВ сT2bNoMo. Первым этапом 19.06.2015 выполнено хирургическое стадирование: двусторонняя тазовая лимфаденэктомия; гистопрепарат №335207: метастазы в 2 из 6 левых тазовых лимфатических узлах. Окончательный диагноз: рак шейки матки ПИВ pT2bN1M0.

Вторым этапом, с 15.07.2015 по 02.09.2015, был проведен курс сочетанной химиолучевой терапии (дистанционное облучение с использованием аппарата «ЛУЭ СЛ 75–5», разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр на точку А, СОД 50 Гр на точку В; брахитерапия с использованием аппарата «Микроселектрон-ВМД» на слизистую оболочку влагалища, разовая очаговая доза 7 Гр, СОД 35 Гр; радиосенсибилизация препаратом цисплатин 50 мг/нед, 3 нед, суммарно

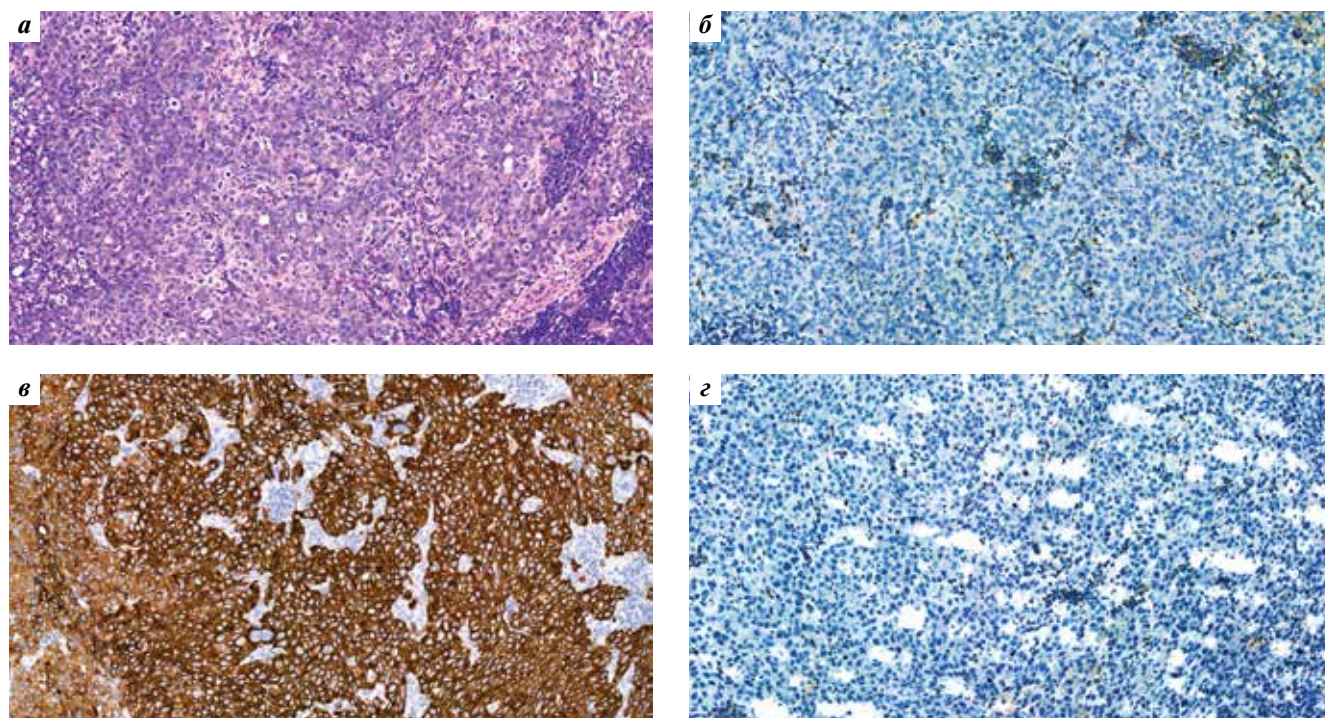


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание биопсийного материала клинического случая 3 (гистопрепарат №390459): а – стекловидноклеточная карцинома (GCC) шейки матки, окрашивание гематоксилином и эозином; б – GCC шейки матки, окрашивание эстрогеновых рецепторов: отсутствие окрашивания в опухолевых клетках; в – GCC шейки матки, окрашивание CK8: положительное окрашивание в клетках опухоли; з – GCC шейки матки, окрашивание HER2: отсутствие окрашивания в опухолевых клетках;

Fig. 1. Immunohistochemical staining of a biopsy sample collected from patient 3 (specimen No. 390459): а – cervical glassy cell carcinoma (GCC); hematoxylin and eosin staining; б – cervical GCC; staining of estrogen receptors: no staining in tumor cells; в – cervical GCC; CK8 staining: positive staining in tumor cells; з – cervical GCC; HER2 staining: positive staining in tumor cells;

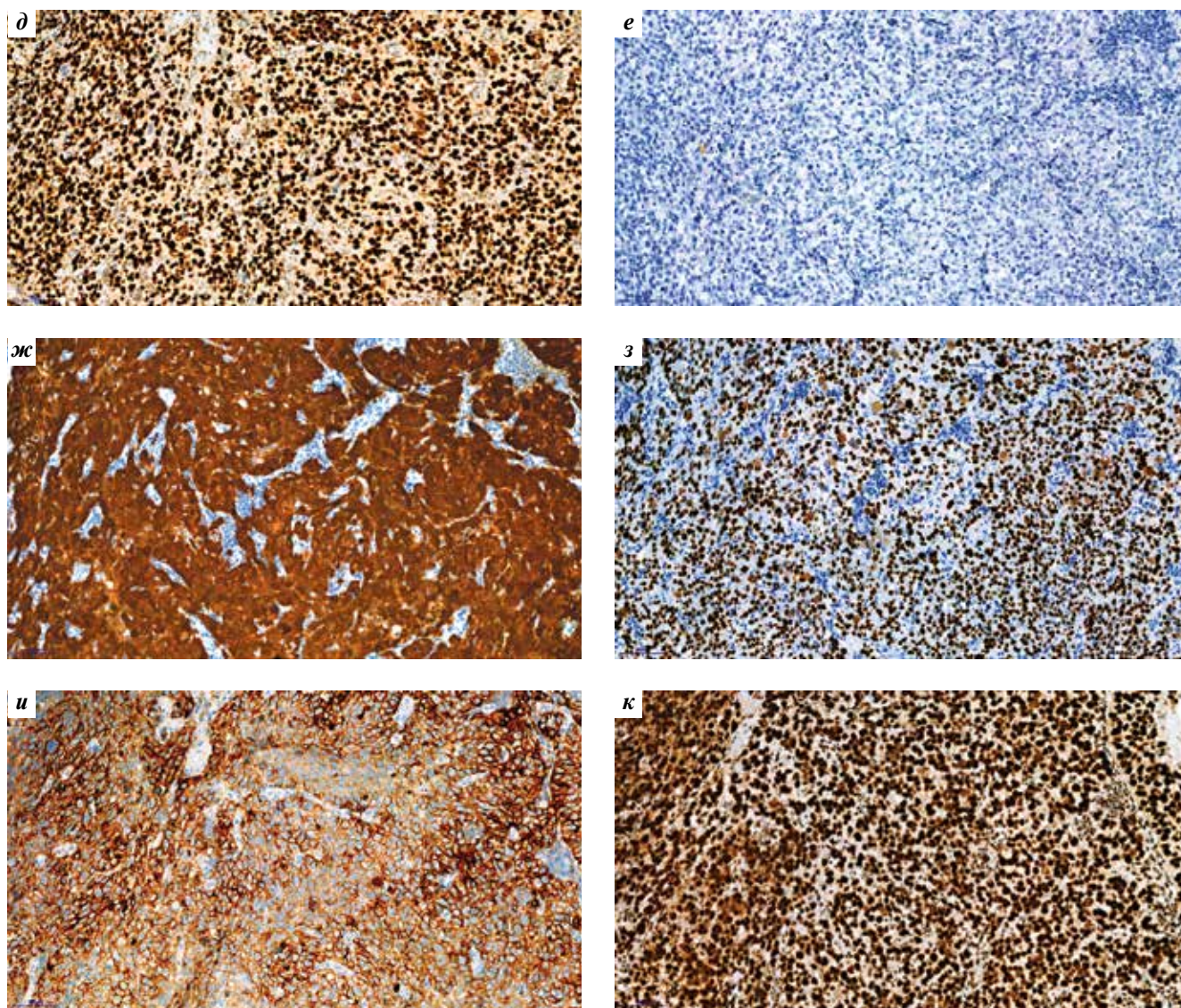


Рис. 1. (Окончание). д – GCC шейки матки, окрашивание MLH1: положительное окрашивание в клетках опухоли; е – GCC шейки матки, окрашивание MUC2: положительное окрашивание в клетках опухоли; ж – GCC шейки матки, окрашивание p16: положительное окрашивание в клетках опухоли; з – GCC шейки матки, окрашивание p40: положительное окрашивание в клетках опухоли; и – GCC шейки матки, окрашивание PD-L1 – 70 % опухолевых клеток положительны; к – GCC шейки матки, окрашивание PMS2: положительное окрашивание в клетках опухоли
Fig. 1. (End). д – cervical GCC; MLH1 staining: positive staining in tumor cells; е – cervical GCC; MUC2 staining: positive staining in tumor cells; ж – cervical GCC; p16 staining: positive staining in tumor cells; з – cervical GCC; p40 staining: positive staining in tumor cells; и – cervical GCC; PD-L1 staining: positive staining in 70 % of tumor cells; к – cervical GCC; PMS2 staining: positive staining in tumor cells

150 мг), далее монокимиотерапия цисплатином в дозе 150 мг (2 курса).

В июле 2016 г. (через 10 мес) при контрольном обследовании выявлено прогрессирующее заболевание в виде метастатического поражения печени, канцероматоза брюшины, появления асцита. Проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин в августе и сентябре 2016 г., лечение осложнилось анемией тяжелой степени, тромбоцитозом, лейкопенией, пациентка госпитализирована в хоспис. По сообщению родственников, пациентка умерла от прогрессирующего заболевания 06.07.2017.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 33 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в марте 2019 г. с жалобами на обильные выделения желтого цвета в течение 2 мес, тянущие боли в пояснице, в низу живота, боли в подколенных ямках, отек голеней, слабость. При осмотре в зеркалах: шейка матки увеличена в размерах, представлена смешанного типа опухолью >4 см визуально. Гистологическое исследование биоптата опухоли шейки матки №381860: GCC. Иммуногистохимическое исследование: MUC2, p40 – положительное окрашивание в опухолевых клетках, p16 – выраженное

диффузное block type-окрашивание в опухолевых клетках. По данным МРТ таза от 11.04.2019: экзофитная опухоль преимущественно по задней губе с распространением на переднюю губу по правой полуокружности, с признаками глубокой инвазии стромы не <15 мм, общие размеры новообразования ~46 × 46 мм, подвздошные лимфатические узлы не изменены (рис. 2–4).

Установлен клинический диагноз: рак шейки матки ПВ с T2bNoM0. Учитывая морфологический тип и размер опухоли, принято решение о проведении неоадьювантной полихимиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел, проведено 2 цикла. При контрольном обследовании

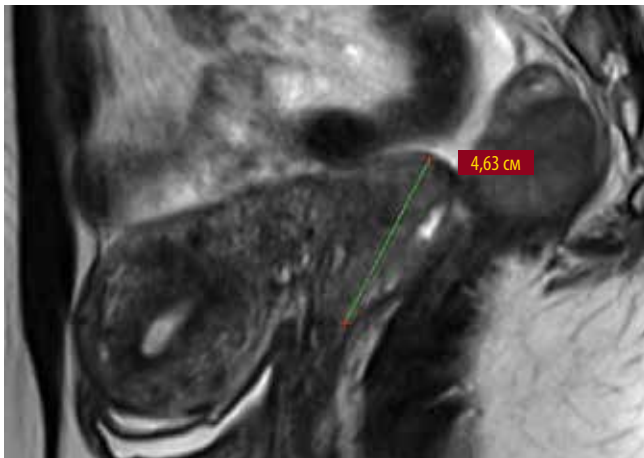


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки до лечения, размер новообразования 4,63 см

Fig. 2. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, sagittal view: a 4.63-cm cervical tumor before treatment

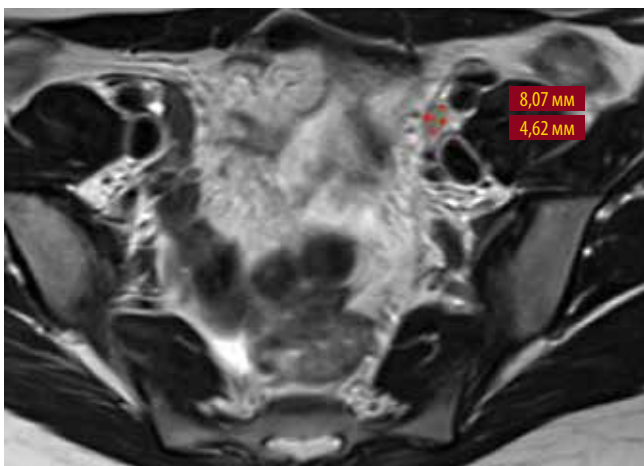


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: неизменный левый наружный подвздошный лимфатический узел 4,62 мм по короткой оси и 8,07 мм по длинной оси. До лечения

Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: intact left external iliac lymph node (4,62 mm in the short axis and 8,07 mm in the long axis). Before treatment

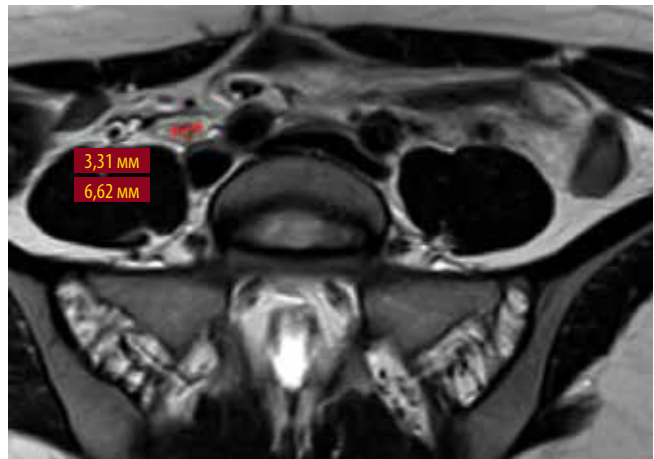


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: неизменный правый общий подвздошный лимфатический узел 3,31 мм по короткой оси и 6,62 мм по длинной оси. До лечения

Fig. 4. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: intact right common iliac lymph node (3,31 mm in the short axis and 6,62 mm in the long axis). Before treatment

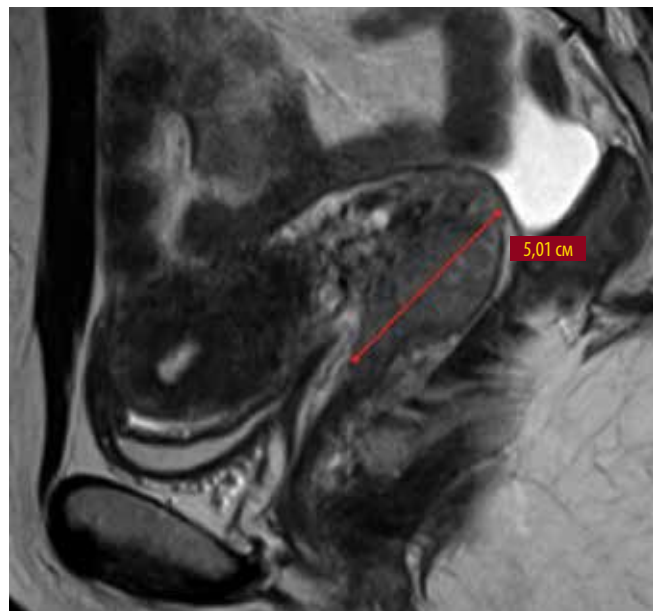


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки после лечения увеличилась до 5,01 см

Fig. 5. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, sagittal view: cervical tumor has increased to 5.01 cm after treatment

от 20.06.2019 выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения наружных подвздошных лимфатических узлов слева и общих подвздошных лимфатических узлов справа (рис. 5–7).

Учитывая прогрессирование опухолевого процесса, пациентке предложено проведение химиолучевой терапии. Однако от предложенного лечения женщина отказалась, связь с ней потеряна.

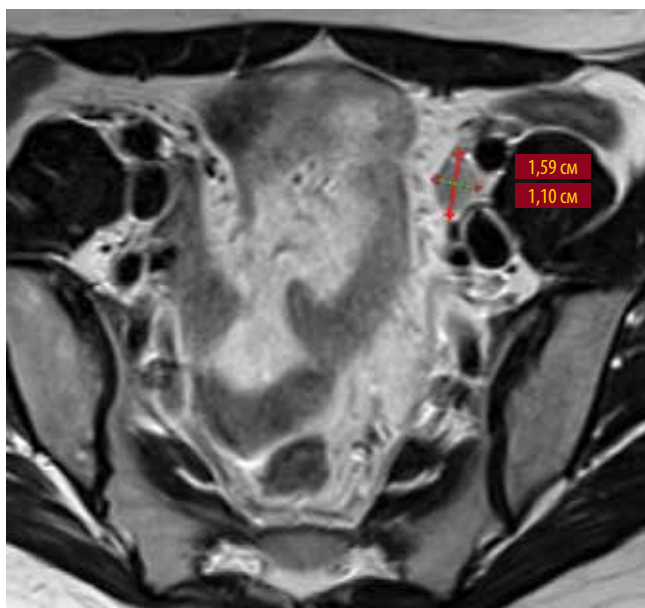


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: измененный левый наружный подвздошный лимфатический узел 1,1 см по короткой оси и 1,59 см по длинной оси. После лечения

Fig. 6. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: altered left external iliac lymph node (1.1 cm in the short axis and 1.59 cm in the long axis). After treatment

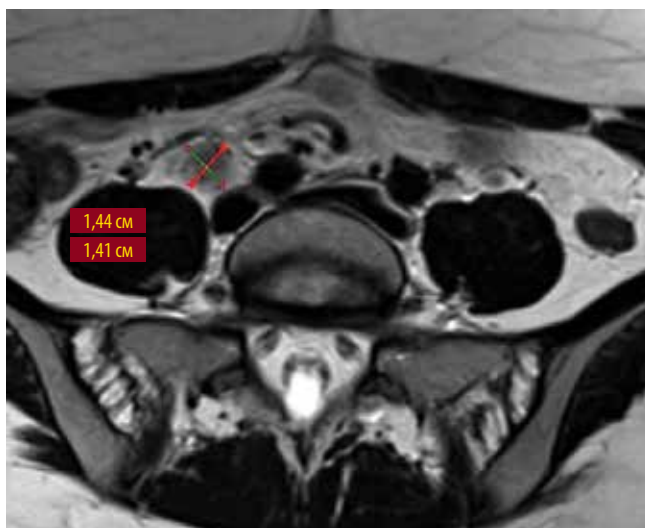


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: измененный правый общий подвздошный лимфатический узел 1,41 см по короткой оси и 1,44 см по длинной оси. После лечения

Fig. 7. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: altered right common iliac lymph node (1.41 cm in the short axis and 1.44 cm in the long axis). After treatment

Клинический случай 3

Пациентка Д., 27 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» в октябре 2019 г. с жалобами на ациклические кровянистые выде-

ления из половых путей. Из анамнеза: в марте 2018 г. впервые появились мажущие кровянистые выделения из половых путей. К гинекологу не обращалась. В июле кровотечение усилилось, пациентка обратилась к гинекологу 08.07.2019, выполнена биопсия шейки матки, гистологически опухоль верифицирована как высокодифференцированный неороговевающий рак шейки матки. По данным МРТ малого таза от 16.07.2019 в полости цервикального канала отмечается новообразование с нечеткими контурами, размером $3,9 \times 3,3 \times 1,1$ см, широким основанием исходящее из влагалища, не распространяющееся за пределы стенок влагалища и цервикального канала. По месту жительства в г. Калининград проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме цисплатин + фторурацил. При осмотре: вся шейка матки замещена экзофитной, легко кровоточащей при дотрагивании опухолью, справа доходящей до свода, не переходящей на влагалище. Гистологическое исследование биоптата опухоли шейки матки №390459: GCC. Иммуногистохимическое исследование: CK8, p16, p40, MUC2 (единичные клетки) – положительны в клетках опухоли; ER, HER2/neu – отрицательны; MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 – положительны в клетках опухоли; не выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR). PD-L1: CPS 90. Установлен клинический диагноз: рак шейки матки IIIb cT1b²N1M0. Рекомендовано проведение неоадъювантной полихимиотерапии по схеме паклитаксел + цисплатин (в дозах паклитаксел 60 мг/м², цисплатин 60 мг/м² на курс лечения), проведено 4 курса с интервалом 10 дней – с 20.10.2019 по 24.12.2019; при контрольном обследовании отмечено прогрессирование заболевания. МРТ органов малого таза от 11.12.2019: шейка матки размерами 39 × 36 мм, по переднелевой полуокружности, пролабирующая в просвет влагалища экзофитной опухолью, с признаками инвазии стромы шейки матки на всю толщину, общие размеры новообразования ~42 × 35 мм, вдоль наружных подвздошных сосудов с 2 сторон визуализируются увеличенные овоидные лимфатические узлы размерами до 16 × 11 мм, сниженной кортико-медуллярной дифференцировки (N1, уровень 1 по Querleu) (рис. 8, 9).

На междисциплинарном консилиуме центра, учитывая прогрессирование заболевания в виде увеличения размера опухоли и местного распространения на подвздошные лимфатические узлы, принято решение о проведении сочетанной химиолучевой терапии. С 11.02.2020 по 25.04.2020 проведен курс химиолучевого лечения по радикальной программе: дистанционная конформная лучевая терапия в СОД 46 Гр, внутрисполостная брахитерапия в СОД 28 Гр, в сочетании с радиосенсибилизацией химиопрепаратом цисплатин 40 мг/м² (разовая доза 60 мг, суммарная доза 300 мг). Контрольное обследование назначено на июль 2020 г.

Однако в июне 2020 г. пациентка самостоятельно обратилась в Медицинский радиологический научный

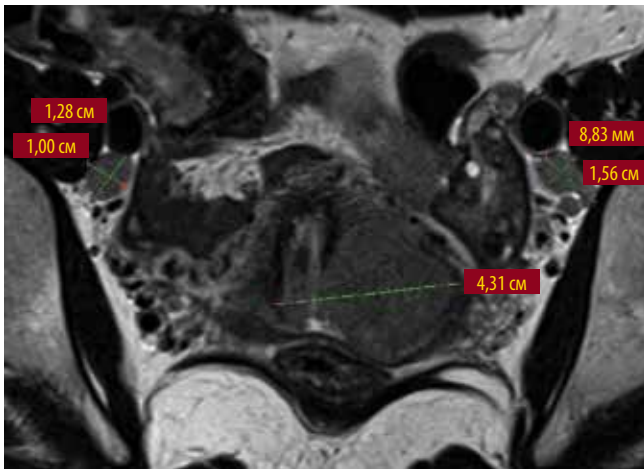


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в коронарной плоскости: опухоль шейки матки после 4 циклов полихимиотерапии (паклитаксел + цисплатин) увеличилась до 4,31 см, подвздошные лимфатические узлы справа 1,56 × 0,8 см, слева 1,28 × 1,00 см

Fig. 8. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, coronal view: cervical tumor has increased to 4.31 cm after 4 cycles of polychemotherapy (paclitaxel + cisplatin); right iliac lymph node is 1.56 × 0.8; left iliac lymph node is 1.28 × 1.00 cm

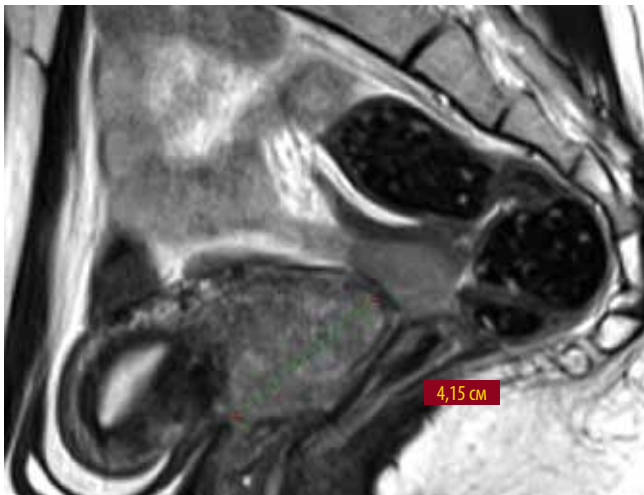


Рис. 9. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки после 4 циклов полихимиотерапии (паклитаксел + цисплатин) увеличилась до 4,15 см

Fig. 9. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, sagittal view: cervical tumor has increased to 4.15 cm after 4 cycles of polychemotherapy (paclitaxel + cisplatin)

центр им. А.Ф. Цыба (г. Москва) с жалобами на боли внизу живота, госпитализирована с 06.07.2020 — выявлен двусторонний гидронефроз, выполнена двусторонняя нефростомия, 21.07.2020 проведены лапаротомия, экстирпация матки с придатками с верхней третью влагалища, резекцией мочевого пузыря, стентированием мочеточника, тазовой лимфаденэктомией. Рекомендовано наблюдение онкологом по месту жительства.

Через 1,5 мес самостоятельно обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», при обследовании по данным МРТ выявлен рецидив в малом тазу (рис. 10, 11).

Учитывая молодой возраст пациентки, морфологический тип опухоли, характер заболевания, неэффективность стандартных опций лечения и гиперэкспрессию 70 % белка PD-L1 (рецептор белка программируемой клеточной смерти 1, programmed cell death 1), рекомендована иммунотерапия пембролизумабом, выполнено 1 введение в ноябре 2020 г. В декабре у пациентки диагностирована тонкокишечная непроходимость, на 2-е введение пациентка не явилась.

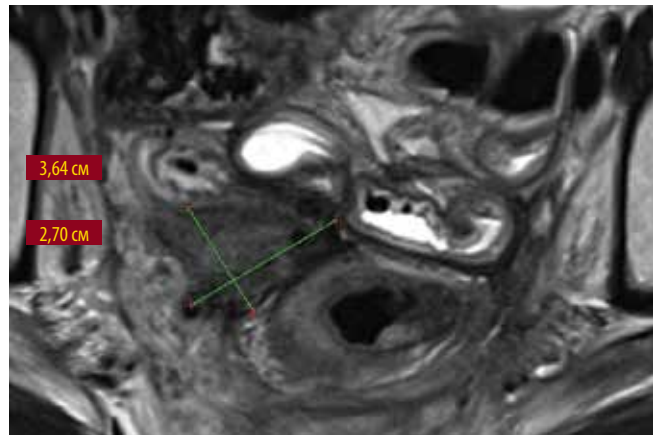


Рис. 10. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: опухолевый инфильтрат в левой подвздошной области размерами 3,64 × 2,70 см. Через 1,5 мес после хирургического лечения

Fig. 10. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: a 3.64 × 2.70 cm tumor infiltrate in the left iliac region; 1.5 months after surgery

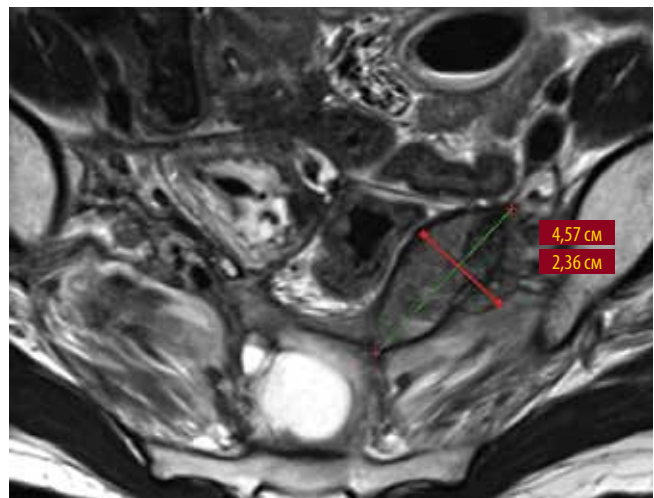


Рис. 11. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости: опухолевый инфильтрат в правой подвздошной области размерами 4,57 × 2,36 см. Через 1,5 мес после хирургического лечения

Fig. 11. T2-weighted magnetic resonance images of the pelvis, axial view: a 4.57 × 2.36 cm tumor infiltrate in the right iliac region; 1.5 months after surgery

Клинический случай 4

Пациентка Р., 33 лет, обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в апреле 2020 г. с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, хроническую сильную боль в пояснице, в низу живота, опоясывающего характера. Из анамнеза: в январе 2019 г. — 3-и роды. Боли появились в конце июля 2019 г.; к врачу обратилась в октябре 2019 г. Обследовалась у невролога, гинеколога, гастроэнтерологов в течение 6 мес, получала симптоматическую терапию. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» при осмотре: шейка матки представлена эндофитной опухолью, справа определяется инфильтрация не до стенки таза. МРТ малого таза от 11.04.2019: в правых отделах шейки матки определяется эндофитная опухоль размерами ~43 × 28 × 38 мм. Выполнена трепанобиопсия шейки матки. Гистологическое исследование биоптата опухоли шейки матки №397911: GCC. Иммуногистохимическое исследование: MUC2, p16, p40 — положительное окрашивание в опухолевых клетках; p16 — выраженное диффузное block type-окрашивание в опухолевых клетках.

Установлен клинический диагноз: рак шейки матки П1В Т2bN1M0. Проведен курс сочетанной химиолучевой терапии по радикальной программе с 27.05.2020 по 24.07.2020: дистанционная конформная лучевая терапия в СОД 46 Гр, внутриволостная брахитерапия в СОД 28 Гр, в сочетании с радиосенсибилизацией химиопрепаратом цисплатин 40 мг/м² (разовая доза 60 мг, суммарная доза 400 мг). При контрольном обследовании отмечен частичный регресс новообразования. Контрольный осмотр в январе 2021 г.: пациентка жива, без признаков прогрессирования заболевания. Период наблюдения составил 18 мес.

Обсуждение

Стекловидноклеточная карцинома шейки матки является казуистической находкой по данным как

мировых источников, так и нашего исследования: за 5-летний период, с 2015 по 2020 г., выявлено только 4 случая GCC шейки матки среди 368 пациенток с диагнозом рака шейки матки, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Все пациентки были молодого возраста: 2 пациентки 27 лет и 2 пациентки 33 лет; все имели местно-распространенную форму заболевания.

У всех пациенток были жалобы на ациклические кровотечения из половых путей. При иммуногистохимическом исследовании все исследованные опухоли имели выраженное block type-окрашивание с белком p16. В 3 случаях из 4 опухоли имели характерный иммунофенотип MUC2+ и p40+. В 1 случае диагноз был поставлен на основе морфологических и клинико-диагностических особенностей опухоли. Во всех 4 случаях не было выявлено дефицита белков системы репарации неспаренных нуклеотидов.

Выводы

К сожалению, публикаций, касающихся GCC шейки матки, крайне мало. Учитывая определенные клинические, морфологические, иммуногистохимические особенности и индивидуализированный подход к лечению, необходимо проведение ретроспективного анализа за последние 20 лет в нескольких центрах. Это позволило бы провести клинический обзор с обобщением результатов лечения с использованием современных методов диагностики и адекватной терапии. Трехлетний период наблюдения достаточен для достоверной оценки выживаемости у пациенток с GCC шейки матки. Мультидисциплинарный подход увеличивает вероятность правильной диагностики и определения тактики лечения пациенток с GCC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Guitarte C., Alagkiozidis I., Mize B. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133:186–91. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.048.
3. Alfsen G.C., Thoresen S.O., Kristensen G.B. et al. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer* 2000;89(6):1291–9.
4. SEER Cancer Statistics Review. Eds.: Ries L.A.G., Harkins D., Krapcho M. et al. Bethesda: National Cancer Institute, 1975–2003.
5. Glucksmann A., Cherry C. Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenoacanthomas) of the uterine cervix. *Cancer* 1956;9:971–9. DOI: 10.1002/1097-0142(195609/10)9:5<971::aid-cnrcr2820090518>3.0.co;2-t.
6. Littman P., Clement P.B., Henriksen B. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1976;37:2238–46. DOI: 10.1002/1097-0142(197605)37:5<2238::aid-cnrcr2820370513>3.0.co;2-d.
7. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
8. Lotocki R.J., Krepert G.V., Paraskevas M. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: a bimodal treatment strategy. *Gynecol Oncol* 1992;44:254–9. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90052-k.

9. Kim S.K., Shim H.S., Lee K.G. et al. Glassy cell carcinoma predominantly commits to a squamous lineage and is strongly associated with high-risk type human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:389–95. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31819343a5.
10. Kenny M.B., Unger E.R., Chenggis M.L., Costa M.J. In situ hybridization for human papillomavirus DNA in uterine adenosquamous carcinoma with glassy cell features (“glassy cell carcinoma”). *Am J Clin Pathol* 1992;98(2):180–7.
11. Gray H.J., Garcia R., Tamimi H.K. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix revisited. *Gynecol Oncol* 2002;85:274–7. DOI: 10.1006/gyno.2001.6523.
12. Reis-Filho J.S., Fillus Neto J., Schonemann E. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. Report of a case with cytohistologic and immunohistochemical study. *Acta Cytol* 2001;45:407–10. DOI: 10.1159/000327639.
13. Deshpande A., Kotwal M., Bobhate S. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: a rare histology. Report of three cases with a review of the literature. *Indian J Cancer* 2004;41:92–5.
14. Costa M.J., Kenny M.B., Hewan-Lowe K., Judd R. Glassy cell features in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix – histologic, ultrastructural, immunohistochemical and clinical findings. *Am J Clin Pathol* 1991;96:520–8.
15. Zhu H.T., Li S.X. Glassy cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic analysis of 5 cases. *Chin. J Pathol* 2011;40(8):523–7.
16. Piura B., Rabinovich A., Meirovitz M., Yanai-Inbar I. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *J Surg Oncol* 1999;72:206–10.
17. Nasu K., Takai N., Narahara H. Multimodal treatment of glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(3):584–7.
18. Ferrandina G., Salutarì V., Petrillo M. et al. Conservatively treated glassy cell carcinoma of the cervix. *World J Surg Oncol* 2008;6:92.
19. Nahhas W.A., Abt A.B., Mortel R. Stage IB glassy cell carcinoma of the cervix with ovarian metastasis. *Gynecol Oncol* 1977;5:87–91.
20. Reisinger S.A., Palazzo J.P., Talerman A. et al. Stage IB glassy cell carcinoma of the cervix diagnosed during pregnancy and recurring in transposed ovary. *Gynecol Oncol* 1991;42:86–90.
21. Hirashima Y., Kobayashi H., Nishiguchi T. et al. A case of glassy cell carcinoma of the uterine cervix effectively responding to chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Anticancer Drugs* 2001;12:627–30. DOI: 10.1097/00001813-200108000-00010.
22. Matsuura Y., Murakami N., Nagashio E. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent tumor. *J Obstet Gynecol Res* 2001;27:129–32.
23. Takekuma M., Hirashima Y., Takahashi N. et al. A case of glassy cell carcinoma of the uterine cervix that responded to neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Anticancer Drugs* 2006;17:715–8. DOI: 10.1097/01.cad.0000217420.14090.a9.
24. Nagai T., Okubo T., Sakaguchi R. et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix responsive to neoadjuvant intraarterial chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2008;13:541–4.
25. Mikami M., Ezawa S., Sakaiya N. et al. Response of glassy cell carcinoma of the cervix to cisplatin, epirubicin, and mitomycin C. *Lancet* 2000;355:1159–60.
26. Inoue T., Okumura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB: a study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with and without postoperative radiation. *Cancer* 1984;54:1714–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19841015)54:8<1714::aid-cnrcr2820540838>3.0.co;2-s.
27. Sevin B.U., Lu Y., Bloch D. et al. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma: a multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996;78:1438–46.
28. Zreik T.G., Chambers J.T., Chambers S.K. Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer. *Obstetric Gynecol* 1996;87:741–6.
29. Estape R.E., Angioli R., Madrigal M. et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1998;68:229–32. DOI: 10.1006/gyno.1998.4960.
30. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606–13.
31. Koh W.J., Panwala K., Greer B. Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:51–60.
32. Kuroda H., Toyozumi Y., Masuda T. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix: cytologic features and expression of estrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu protein. *Acta Cytol* 2006;50:418–22. DOI: 10.1159/000325985.
33. Kosinska-Kaczynska K., Mazanowska N., Bomba-Opon D. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix – a case report with review of the literature. *Ginekol Pol* 2011;82:936–9.
34. Dieterle S., Mesroglu M., Gunter H.H., Kuhnle H. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51:484–5.
35. Corn B.W., Micaily B., Dunton C.J. et al. Concomitant irradiation and dose-escalating carboplatin for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. An updated report. *Am J Clin Oncol* 1998;21:31–5.
36. Seltzer V., Sall S., Castadot M.J. et al. Glassy cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1979;8:141–51.
37. Hopkins M., Morley G. Glassy cell adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:67–70. DOI: 10.1016/s0002-9378(03)00928-1.
38. Tamimi H.K., Ek M., Hesla J. et al. Glassy cell carcinoma of the cervix redefined. *Obstet Gynecol* 1988;71:837–41.
39. Talerman A., Alenghat E., Okagaki T. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *APMIS Suppl* 1991;23:119–25.
40. Yoon N., Yoon G., Park C.K., Kim H.S. Stromal p16 expression is significantly increased in malignant ovarian neoplasms. *Oncotarget* 2016;7(40):64665–73. DOI: 10.18632/oncotarget.11660.
41. Сафронова К.В., Артемьева А.С., Сидорук А.А. и др. Меланома нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(3):44–53. [Safronova K.V., Artemyeva A.S., Sidoruk A.A. et al. Melanoma of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): analysis of 22 cases and literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2019;15(3):44–53. (In Russ.)].
42. Сафронова К.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О. и др. Саркомы нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(3):54–63. [Safronova K.V., Artemyeva A.S., Nyuganen A.O. et al. Sarcomas of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): analysis of 42 cases and literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2019;15(3):54–63. (In Russ.)].

Вклад авторов

К.В. Сафронова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Е.А. Ульрих, А.С. Артемьева: написание текста рукописи, анализ полученных данных;

И.В. Берлев: анализ полученных данных;

А.Ф. Урманчеева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

K.V. Safronofa: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

E.A. Ulrikh, A.S. Artemieva: article writing, analysis of the obtained data;

I.V. Berlev: analysis of the obtained data;

A.F. Urmanceeva: developing the research design, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99



Социально-демографические и клиничко-морфологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки

А.Э. Протасова¹⁻⁴, В.А. Лященко¹¹ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;⁴ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 197372 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4/1**Контакты:** Анна Эдуардовна Протасова protasova1966@yandex.ru

В связи с наличием эффективных методов первичной профилактики и стратегий скрининга рак шейки матки является одним из потенциально предотвратимых злокачественных новообразований. Однако эпидемиологические тенденции к снижению заболеваемости раком шейки матки отмечаются только в развитых странах, в развивающихся странах показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки остаются высокими. При этом в большинстве случаев опухоль шейки матки выявляется на распространенных стадиях, что создает проблему поиска причин поздней первичной диагностики инвазивного рака шейки матки. В статье рассмотрены вопросы, касающиеся характеристик основных гистологических типов рака шейки матки с позиций клиничко-морфологических и социально-демографических особенностей профилей пациенток с распространенными формами опухоли. Освещены современные представления о факторах, ассоциированных с поздней первичной диагностикой рака шейки матки на распространенных стадиях.

Ключевые слова: рак шейки матки, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, распространенные стадии**Для цитирования:** Протасова А.Э., Лященко В.А. Социально-демографические и клиничко-морфологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):93–99. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99.

Sociodemographic and clinical characteristics of patients with advanced forms of invasive cervical cancer and morphological features of their tumors

A. E. Protasova¹⁻⁴, V. A. Lyashchenko¹¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;³V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;⁴AVA-PETER LLC; 4/1 Ilyushina St., Saint Petersburg 197372, Russia**Contacts:** Anna Eduardovna Protasova protasova1966@yandex.ru

Due to the availability of effective primary prevention methods and screening strategies, cervical cancer is one of the preventable malignancies. Death rates from cervical cancer remain high. Moreover, in most cases, the tumor is detected at advanced stages. It creates the problem of finding the reasons for the late primary diagnosis of invasive cervical cancer. The article discusses issues related to the characteristics of the main histological types of cervical cancer from the standpoint of the clinical, morphological and socio-demographic characteristics of the profiles of patients with advanced disease. The current understanding of the factors associated with late primary diagnosis of cervical cancer at advanced stages is highlighted.

Key words: cervical cancer, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, advanced stages

For citation: Protasova A.E., Lyashchenko V.A. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with advanced forms of invasive cervical cancer and morphological features of their tumors. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(2):93–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99.

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании этиологии и патогенеза рака шейки матки (РШМ), а также наличие сформировавшихся подходов к профилактике, диагностике и лечению, данное заболевание по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной онкогинекологии [1].

По данным исследования GLOBOCAN 2020, проведенного Международным агентством по изучению рака, в мире в 2020 г. РШМ был впервые диагностирован у 604 000 пациенток, зарегистрировано 342 000 случаев смертей от данного заболевания [2]. РШМ занимает 4-е место в мировой структуре онкологической заболеваемости женщин после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого. Наиболее высокие уровни заболеваемости и смертности приходятся на страны Африки, а также Индию и Китай [3].

В России в 2019 г. РШМ был впервые диагностирован у 17 221 женщины, летальность на 1-м году с момента постановки диагноза составила 13,5 % [4]. РШМ в России занимает 5-е место (5,2 %) в структуре онкологической заболеваемости женщин, уступая раку молочной железы, новообразованиям кожи, раку тела матки и раку ободочной кишки, и 10-е место (4,7 %) в структуре причин онкологической смертности женщин. Важно отметить наличие тенденции к росту показателей заболеваемости и смертности от РШМ в России за последние 10 лет (с 2008 по 2018 г. показатель заболеваемости увеличился на 4,47 %, показатель смертности – на 2,84 %). Последние результаты анализа повозрастных данных показали прирост заболеваемости на 6,3 % в возрастных группах до 30 лет [5].

При этом опухоль шейки матки имеет визуальную локализацию. Разработаны и активно применяются в развитых странах методы первичной профилактики (вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), а также стратегии скрининга (цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, с 2014 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендовано также определение ДНК ВПЧ)). Учитывая длительный период развития опухоли от предраковых процессов (HSIL) и возможность их своевременного лечения, РШМ является одним из потенциально предотвратимых злокачественных новообразований. В то же время тенденция к снижению заболеваемости РШМ отмечается только в развитых странах. В развивающихся странах показатели заболеваемости и смертности от РШМ остаются высокими [2, 3].

Показатели 5-летней выживаемости при инвазивном РШМ в значительной степени зависят от стадии опухолевого процесса. По данным программы The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (2010–2016 гг.), показатель 5-летней выживаемости для ранних стадий РШМ составляет 92 %, в случае местного распространения опухоли снижается до 56 %, а при распространенном опухолевом процессе – до 17 %. При этом только 44 % опухолей шейки матки диагностируются на ранних стадиях. В 2019 г. в России 32,1 % опухолей шейки матки были выявлены на III–IV стадиях [4]. Высокая частота первичной диагностики инвазивного РШМ на распространенных стадиях опухолевого процесса и связанные с этим низкие показатели 5-летней выживаемости требуют более детального изучения социально-демографических и клинико-морфологических особенностей распространенных форм инвазивного РШМ с целью выявления значимых факторов, ассоциированных с поздней диагностикой опухоли, а также поиска путей их минимизации.

Клинические особенности рака шейки матки распространенных стадий

Традиционно к местно-распространенным стадиям РШМ относили стадии IIB–IVA по классификации FIGO. Однако в настоящее время IB3, IIA2–IVA стадии (FIGO, 2019) расценивают как местно-распространенные. Опухоли, имеющие отдаленные метастазы, соответствуют распространенной стадии опухолевого процесса (IVB) [6].

Пациенток, у которых РШМ был впервые диагностирован на местно-распространенной или распространенной стадии, объединяет ряд клинических особенностей. Возрастные характеристики больных в различных исследованиях однородны. Средний возраст пациенток составляет 50–60 лет. Так, по данным исследования N. Dahiya и соавт. (2016), средний возраст пациенток на момент постановки диагноза РШМ на IIB–IVB стадиях составил 52 года [7]. Аналогичные данные представляют Т.С. Powell и соавт. (2018) [8]. Анализ S. Chopra и соавт. (2018) показал, что средний возраст пациенток с впервые выявленными распространенными формами РШМ, вошедших в исследование, составил 56 лет, а в работе М.Н. Jeong и соавт. (2019) средний возраст больных местно-распространенным РШМ составил 57 лет [9, 10].

В то время как на ранних стадиях инвазивный РШМ, как правило, протекает бессимптомно, распространенный опухолевый процесс сопровождается

рядом клинических признаков. Наиболее ранними клиническими проявлениями распространенных форм РШМ могут быть кровянистые «контактные» выделения из половых путей, а также обильные водянистые выделения из влагалища [11–13]. У женщин репродуктивного возраста возможно появление ациклических кровянистых выделений из половых путей, в постменопаузе также развиваются кровянистые выделения, которые могут носить периодический или постоянный характер [11]. При значительном местном распространении опухоли могут появляться жалобы на тазовые боли, дизурию, затруднения при дефекации, диспареунию [11, 13]. В запущенных случаях возможно выделение мочи или каловых масс из влагалища вследствие образования мочепузырно-вагинальных и ректовагинальных свищей [12]. По данным исследования N. Dahiya и соавт. (2016), среди пациенток с распространенными формами РШМ (IIВ–IVВ) наиболее частыми жалобами являлись выделения из влагалища (73,13 %), кровотечения в постменопаузе (55,10 %) и болевой синдром (44,77 %). Также у 56,72 % пациенток, участвовавших в исследовании, отмечалась анемия средней степени тяжести, у 7,46 % пациенток – тяжелая анемия. Особенности гинекологического анамнеза пациенток соответствуют известным факторам риска развития плоскоклеточного РШМ, таким как раннее начало половой жизни, большое число беременностей и родов в анамнезе [7].

Следует отметить, что одним из факторов, приводящих к позднему обращению пациенток за медицинской помощью и, как следствие, несвоевременной диагностике опухоли на распространенных стадиях, является неспособность женщин распознать имеющиеся симптомы или пренебрежение ими. Так, по данным исследования A.W. Lim и соавт. (2014), в котором проводился анализ причин поздней первичной диагностики симптомного инвазивного РШМ среди пациенток моложе 30 лет, такой тип поведения в большей степени был характерен для женщин моложе 25 лет по сравнению с более старшей возрастной группой (25–29 лет) (40 % против 15 % соответственно). При этом наиболее частым симптомом, не расцениваемым пациентками критически, стали выделения из половых путей [14].

Актуальной проблемой является РШМ распространенных стадий у ВИЧ-инфицированных женщин. Согласно классификации Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) инвазивный РШМ является СПИД-определяющим заболеванием (при подтверждении его наличия у ВИЧ-инфицированной пациентки констатируется стадия СПИД). Среди ВИЧ-инфицированных женщин РШМ чаще выявляется на поздних стадиях, протекает более агрессивно, часто рецидивирует после проведенного лечения и характеризуется худшими показателями выживаемости по сравнению с общей популяцией [15]. Так, по данным

К.М. Frida и соавт. (2016), среди ВИЧ-инфицированных женщин отмечалась более высокая частота диагностики распространенных (III, IV) стадий РШМ [16]. Отмечается, что у ВИЧ-инфицированных пациенток инвазивный РШМ возникает в более раннем возрасте по сравнению с общей популяцией [17].

Социально-демографические особенности

В ряде исследований анализируются социально-демографические особенности данных пациенток. Так, по данным F. Behnamfar и соавт. (2015), в ходе сравнения социально-демографических характеристик 55 пациенток, у которых РШМ был впервые диагностирован на ранних или распространенных стадиях, была отмечена связь поздней первичной диагностики опухоли с низким социально-экономическим статусом и низким уровнем образования пациенток, наличием зависимостей и курением у партнеров, а также отсутствием данных о выполнении рутинного цитологического исследования ранее [18]. Аналогичные данные представлены P. Dunyo и соавт. (2018): невыполнение программ цитологического скрининга было ассоциировано с возрастанием риска поздней диагностики инвазивного РШМ в 4 раза [19]. В исследовании D. Guenwali и соавт. (2013) также отмечается преобладание в группе поздней первичной диагностики РШМ (стадии IIВ и выше) пациенток с низким уровнем образования (66 %) [20]. В анализе N. Dahiya и соавт. (2016) были выявлены аналогичные социально-демографические особенности профилей пациенток с распространенными (IIВ–IVВ) формами РШМ: большинство пациенток безграмотны (61,1 %); были замужем (73,3 %); не работали/были домохозяйками (97 %) [7].

В работе D. Guenwali и соавт. (2013) указывается также на возможную роль некоторых дефектов в оказании медицинской помощи на этапе первичного звена, удлиняющих время до постановки правильного диагноза. Так, в 78,2 % случаев у пациенток с поздно диагностированными распространенными формами РШМ отмечалось отсутствие проведения осмотра шейки матки в зеркалах, в 90 % случаев – неправильная интерпретация симптомов при первом обращении за медицинской помощью [20]. Аналогичные дефекты оказания первичной медицинской помощи (отсутствие визуального осмотра шейки матки по данным медицинской документации) отмечаются A.W. Lim и соавт. (2014) [14].

Влияние морфологических особенностей опухоли на различия в профилях пациенток и прогноз заболевания

Наиболее распространенными гистологическими типами инвазивного РШМ являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома шейки матки. При этом на долю плоскоклеточных опухолей приходится 70–80 % случаев,

в то время как аденокарцинома диагностируется в 20–30 % случаев [6, 11]. Следует отметить, что активное внедрение и доступность программ цитологического скрининга в последнее десятилетие, особенно в развитых странах, позволили улучшить выявление предраковых заболеваний шейки матки, обеспечить их своевременное лечение и предотвратить развитие инвазивных форм заболевания [21]. Так, по данным анализа частоты встречаемости основных морфологических форм РШМ, проведенного Trent Cancer Registry в Англии с 1989 по 2009 г., доля инвазивного плоскоклеточного рака в общей структуре снизилась с 82,6 % в 1989 г. до 70,4 % в 2009 г. Напротив, доля аденокарцином шейки матки в общей структуре увеличилась с 13,2 % в 1989 г. до 22,1 % в 2009 г. [22]. Анализ O. Adegoke и соавт. (2012) (США) также демонстрирует снижение заболеваемости плоскоклеточным РШМ за период с 1973 по 2007 г. на 61,1 %, сопровождающееся ростом заболеваемости аденокарциномой шейки матки на 32,2 % [23]. Те же тенденции отмечаются в странах Европы, Южной Кореи [24]. Возможно, увеличение частоты выявления инвазивных аденокарцином шейки матки связано с меньшей эффективностью рутинного цитологического исследования в отношении предраковых изменений железистого эпителия и, соответственно, с отсутствием своевременного применения превентивных мер [7, 9]. Однако в развивающихся странах значительное преобладание плоскоклеточного РШМ сохраняется [3, 4].

Помимо плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки в Международной гистологической классификации РШМ ВОЗ (4-е издание, 2014 г.) выделяют другие эпителиальные формы опухоли. Наиболее распространенным типом опухолей из данной группы является железисто-плоскоклеточный рак [6, 11]. Доля железисто-плоскоклеточного рака в общей структуре заболеваемости инвазивным РШМ составляет около 10 % [25]. Однако в эпидемиологических оценках распространенности данного гистологического варианта опухоли шейки матки имеются существенные различия, обусловленные сложностями морфологической диагностики опухоли в точном соответствии с критериями железисто-плоскоклеточного рака Международной гистологической классификации РШМ ВОЗ (4-е издание, 2014 г.) [26].

Преобладающим гистологическим вариантом при распространенных формах РШМ, по данным различных исследований, является плоскоклеточный рак, что соответствует общим эпидемиологическим закономерностям преобладания плоскоклеточного РШМ в общей структуре заболеваемости над аденокарциномой, железисто-плоскоклеточным раком, а также другими более редкими гистологическими вариантами [7, 9, 10].

Существуют данные о различиях в генотипах ВПЧ в зависимости от гистологического варианта опухоли.

Так, в метаанализе N. Li и соавт. (2011), включившем 30848 случаев инвазивного РШМ, показано, что плоскоклеточный рак чаще ассоциирован с ВПЧ 16-го типа (59,3 % случаев), в то время как аденокарцинома — с инфицированием ВПЧ 18-го типа (36,8 % случаев) [27]. В группе аденокарцином чаще отмечаются ВПЧ-отрицательные опухоли [27, 28]. В настоящее время связи между развитием аденокарциномы шейки матки и инфицированием ВПЧ, а также различиям в клиническом течении заболевания и прогнозе, ассоциированным с данными морфологическими особенностями, уделяется большое внимание. В 2018 г. S. Stolnicu и соавт. была предложена новая гистологическая классификация The International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC), основанная, в отличие от Международной гистологической классификации РШМ ВОЗ, на наличии или отсутствии в опухоли морфологических признаков, указывающих на инфицирование ВПЧ (апикальные митотические фигуры, апоптотические тельца) [29].

Некоторые исследования указывают на существенные различия в профилях пациенток в зависимости от гистологического типа опухоли. Так, по данным исследования S.D. Rozario и соавт. (2019), в котором оценивался ряд характеристик 1004 пациенток, имеющих диагноз инвазивного РШМ, в группах больных, у которых была диагностирована аденокарцинома, отмечены более поздний возраст первичной диагностики заболевания, более поздний возраст начала половой жизни, более высокий уровень образования, отсутствие беременностей и родов, отсутствие курения в анамнезе, в отличие от пациенток, страдающих плоскоклеточным раком, для которых отмечались противоположные параметры, традиционно рассматриваемые как типичные факторы риска развития опухоли [30]. Некоторые из данных корреляций (отсутствие курения, а также беременностей и родов в анамнезе) отмечены также в ряде крупных эпидемиологических исследований [31, 32]. Длительное использование оральных контрацептивов является фактором риска развития и плоскоклеточного РШМ, и аденокарциномы, однако в большей степени прием данных препаратов увеличивает вероятность развития именно аденокарциномы [33]. Выявление данных корреляций в группе пациенток с распространенными формами плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки требует проведения более масштабных исследований.

Данные о возможном влиянии гистологического типа опухоли на прогноз противоречивы, однако в некоторых исследованиях показано, что распространенные формы аденокарциномы шейки матки могут быть ассоциированы с худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с аналогичными стадиями плоскоклеточного рака. Так, в исследовании J. Jonska-Gmyrek и соавт. (2019) проводился

анализ общей и безрецидивной выживаемости для случаев местно-распространенного РШМ (стадии IIB, IIIA, IIIB) в зависимости от гистологического типа опухоли после лечения в объеме химиолучевой терапии и брахитерапии. Авторами было показано, что аденокарцинома шейки матки ассоциирована с худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с плоскоклеточным раком местно-распространенных стадий [34]. Схожие результаты были получены К. С. Yin и соавт. (2018) [35]. По данным исследования V. Galic и соавт. (2012), проведенного с использованием базы данных SEER (1988–2005 гг.), аденокарцинома шейки матки была ассоциирована с худшими показателями 5-летней выживаемости по сравнению с плоскоклеточным раком как на ранних, так и на распространенных стадиях [36]. Аналогичные результаты были получены К. Ну и соавт. (2018) [37]. Однако в исследовании К. Katanyoo и соавт. (2012) не было выявлено значимых различий в показателях выживаемости для местно-распространенных (IIB – IVA) стадий РШМ в зависимости от гистологического типа опухоли [38]. Схожие данные были получены P.G. Rose и соавт. (2015) [39]. Следует отметить, что в исследовании T. Tian и соавт. (2020), проведенном с использованием базы данных SEER (2010–2015 гг.) для местно-распространенных стадий заболевания (IB3–IVA), также не было обнаружено значимых различий в показателях общей выживаемости пациенток, у которых была диагностирована аденокарцинома шейки матки, по сравнению с группой плоскоклеточного рака [40]. Таким образом, требуются дополнительные углубленные и более масштабные исследования вли-

яния гистологического типа опухоли на прогноз распространенных форм РШМ.

Заключение

В то время как в развитых странах отмечается тенденция к снижению заболеваемости плоскоклеточным РШМ и увеличение доли аденокарцином в общей структуре заболеваемости, в развивающихся странах уровни заболеваемости и смертности от РШМ остаются высокими, при этом преобладающим гистологическим вариантом опухоли остается плоскоклеточный рак.

В большинстве случаев РШМ выявляется на распространенных стадиях. В различных исследованиях в качестве факторов, ассоциированных с поздней первичной диагностикой РШМ, называется ряд социально-демографических особенностей, таких как низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования, невыполнение ранее рутинного цитологического исследования. Отмечаются некоторые особенности репродуктивного профиля (раннее начало половой жизни, большое число беременностей и родов). В некоторых работах несвоевременность выявления опухоли связывается с дефектами оказания медицинской помощи на этапе первичного звена. Требуется более детальное изучение клинко-морфологических и социально-демографических особенностей распространенных форм РШМ с целью выявления наиболее значимых факторов, ассоциированных с поздней диагностикой опухоли. Различия в профилях пациенток с распространенными формами РШМ в зависимости от гистологического типа опухоли также требуют дальнейшего уточнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И. Онкология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 576 с. [Chissov V.I. Oncology: national guideline. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 576 p. (In Russ.)].
2. 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;10.3322/caac.21660. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health* 2020;8(2):e191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Situation with cancer care in Russia in 2019. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Eds.: Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
6. NCCN guidelines panel. Cervical Cancer. Version 1.2021 Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
7. Dahiya N., Bachani D., Acharya A.S. et al. Socio-demographic, reproductive and clinical profile of women diagnosed with advanced cervical cancer in a Tertiary Care Institute of Delhi. *J Obstet Gynaecol India* 2017;67(1):53–60. DOI: 10.1007/s13224-016-0907-x.
8. Powell T.C., Dilley S.E., Bae S. et al. The impact of racial, geographic, and socioeconomic risk factors on the development of advanced-stage cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22(4):269–73. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000421.
9. Chopra S., Gupta M., Mathew A. et al. Locally advanced cervical cancer: A study of 5-year outcomes. *Ind J Cancer*

- 2018;55(1):45–9.
DOI: 10.4103/ijc.IJC_428_17.
10. Jeong M.H., Kim H., Kim T.H. et al. Prognostic significance of pretreatment lymphocyte percentage and age at diagnosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with definite radiotherapy. *Obstet Gynecol Sci* 2019;62(1):35–45.
DOI: 10.5468/ogs.2019.62.1.35.
 11. Клинические рекомендации: Рак шейки матки. 2020 г. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. [Clinical guideline: cervical cancer. 2020. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. (In Russ.)].
 12. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis, 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
 13. Marth C., Landoni F., Mahner S. et al. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4):iv72–83.
 14. Lim A.W., Ramirez A.J., Hamilton W. et al. Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study. *Br J Gen Pract* 2014;64(627):e602–10.
DOI: 10.3399/bjgp14X681757.
 15. Cancers in People with HIV and AIDS: Progress and Challenges. Ed. by R. Yarchoan. R Springer Science + Business Media, 2014. 389 p.
 16. Frida K.M., Atieno W.M.C., Habtu M. Socio-demographic factors associated with advanced stage of cervical cancer at diagnosis in Kenyatta National Hospital, Kenya: A cross sectional study. *J Cancer Sci Ther* 2017;9:554–61.
DOI: 10.4172/1948-5956.1000473.
 17. Chambuso R.S., Kaambo E., Stephan S. Observed age difference and clinical characteristics of invasive cervical cancer patients in Tanzania; A Comparison between HIV-positive and HIV-negative women. *J Neoplasm* 2017;2(3):16.
DOI: 10.21767/2576-3903.100025.
 18. Behnamfar F., Azadehrah M. Factors associated with delayed diagnosis of cervical cancer in Iran – a survey in Isfahan City. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(2):635–9.
DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.2.635.
 19. Dunyo P., Effah K., Udofia E.A. Factors associated with late presentation of cervical cancer cases at a district hospital: a retrospective study. *BMC Public Health* 2018;18(1):1156.
DOI: 10.1186/s12889-018-6065-6.
 20. Gyenwali D., Pariyar J., Onta S.R. Factors associated with late diagnosis of cervical cancer in Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(7):4373–7.
DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4373.
 21. Castanon A., Landy R., Sasieni P.D. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenocarcinoma of the cervix? *Int J Cancer* 2016;139(5):1040–5.
DOI: 10.1002/ijc.30152.
 22. Trent Cancer Registry, Profile of Cervical Cancer in England: incidence, mortality and survival, 2012. Available at: <http://www.ncin.org.uk>.
 23. Adegoke O., Kulasingam S., Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Women Health* 2002;21(10):1031–7.
DOI: 10.1089/jwh.2011.3385.
 24. Van der Horst J., Siebers A.G., Bulten J. et al. Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004–2013. *Cancer Med* 2017;6(2):416–23.
DOI: 10.1002/cam4.971.
 25. Perunovic B., Sunassee A., Askeland R. Adenosquamous carcinoma. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixadenosquamous.html>.
 26. Stolnicu S., Hoang L., Hanco-Bauer O. et al. Cervical adenocarcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. *Mod Pathol* 2019;32(2):269–79.
DOI: 10.1038/s41379-018-0123-6.
 27. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R. et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128(4):927–35.
DOI: 10.1002/ijc.25396.
 28. Nicolás I., Marimon L., Barnadas E. et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2019;32(8):1189–96.
DOI: 10.1038/s41379-019-0249-1.
 29. Stolnicu S., Barsan I., Hoang L. et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018;42(2):214–26.
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000986.
 30. Rozario S.D., Silva I.F.D., Koifman R.J. et al. Characterization of women with cervical cancer assisted at Inca by histological type. *Revista de Saude Publica* 2019;53–88. DOI: 10.11606/s1518-8787.2019053001218.
 31. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007;120(4):885–91.
DOI: 10.1002/ijc.22357.
 32. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P., Beral V. et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118(6):1481–95. DOI: 10.1002/ijc.21493.
 33. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer – A systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2020;247:163–75.
DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.014.
 34. Jonska-Gmyrek J., Gmyrek L., Zolciak-Siwinska A. et al. Adenocarcinoma histology is a poor prognostic factor in locally advanced cervical cancer. *Curr Med Res Op* 2019;35(4):595–601.
DOI: 10.1080/03007995.2018.1502166.
 35. Yin K.C., Lu C.H., Lin J.C. et al. Treatment outcomes of locally advanced cervical cancer by histopathological types in a single institution: A propensity score matching study. *J Formos Med Assoc* 2018;117(10):922–31.
DOI: 10.1016/j.jfma.2018.07.002.
 36. Galic V., Herzog T.J., Lewin S.N. et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):287–91.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.012.
 37. Hu K., Wang W., Liu X. et al. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2018;13(1):249.
DOI: 10.1186/s13014-018-1197-5.
 38. Katanyoo K., Sanguanrungrasirikul S., Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):292–6.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.034.
 39. Rose P.G., Java J.J., Whitney C.W. et al. Locally advanced adenocarcinoma and adenocarcinoma of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):208–12.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.018.
 40. Tian T., Gong X., Gao X. et al. Comparison of survival outcomes of locally advanced cervical cancer by histopathological types in the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database: a propensity score matching study. *Infect Agents Cancer* 2020;15:33.
DOI: 10.1186/s13027-020-00299-3.

Вклад авторов

А.Э. Протасова, В.А. Лященко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.E. Protasova, V.A. Lyashchenko: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-100-103



Клинический случай рака эндометрия у пациентки с полным удвоением матки и шейки матки

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Ю.М. Трущук¹¹НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2**Контакты:** Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru

Представлен клинический случай рака эндометрия у пациентки с полным удвоением шейки и тела матки. Сочетание данных патологий является достаточно редким и часто сопровождается трудностями своевременной диагностики и выбора тактики лечения. В статье представлен анализ исследований с целью выявления сходства и различий в клинико-морфологических характеристиках и прогнозе рака эндометрия, связанного с аномалиями матки. Данный клинический случай наглядно демонстрирует особенности клинического течения рака эндометрия на фоне врожденной аномалии матки. Проведенное стандартное комбинированное лечение показало хороший результат и обеспечило удовлетворительное качество жизни пациентки.

Ключевые слова: рак эндометрия, аномалия развития, клинический случай**Для цитирования:** Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М. Клинический случай рака эндометрия у пациентки с полным удвоением матки и шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):100–3. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-100-103.

Clinical case of endometrial cancer in a patient with complete doubling of the uterus and cervix

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, Yu.M. Truschuk¹¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Per., Tomsk 634009, Russia;²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia**Contacts:** Alena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru

A clinical case of endometrial cancer in a patient with complete doubling of the cervix and the body of the uterus is presented. The combination of this pathology is quite rare and is often accompanied by difficulties in timely diagnosis and choice of treatment tactics. The article presents an analysis of studies to identify similarities and differences in the clinical and morphological characteristics and prognosis of endometrial cancer associated with uterine abnormalities. This clinical case clearly demonstrates the features of the clinical course of endometrial cancer against the background of a congenital abnormality of the uterus. The standard combined treatment performed showed a good result and a satisfactory quality of life for the patient.

Key words: endometrial cancer, developmental abnormality, clinical case**For citation:** Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Truschuk Yu.M. Clinical case of endometrial cancer in a patient with complete doubling of the uterus and cervix. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):100–3. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-100-103.

Врожденные пороки развития женских половых органов (синоним аномалии развития) определяются как отклонения от нормальной анатомии вследствие нарушения внутриутробного или постнатального развития.

Врожденные пороки развития матки — достаточно частое отклонение от нормы с распространенностью 0,23–4,0 % в общей популяции и еще большей распространенностью в группах высокого риска, в том числе

с невынашиванием беременности, бесплодием и повторным выкидышем в анамнезе. За последние 5 лет отмечается практически 10-кратное увеличение частоты пороков развития органов у девочек [1]. Удвоение матки относится к III классу аномалий по классификации Е.А. Богдановой и Г.Н. Алимбаевой и является врожденным, частота распространения варьирует от 1:1000 до 1:30000 [2]. Матка начинает формироваться из мюллеровых протоков эмбриона примерно с 6-й недели беременности. В результате воздействия генетических или различных тератогенных причин слияния этих протоков не происходит, что и является причиной complete duplication – удвоения матки.

Необходимо отметить, что это явление вызывает цепочку проблем с рождением детей у женщин в репродуктивном возрасте. Важно понимать, что мюллеровские аномалии не всегда выявляются и оцениваются должным образом, поскольку клинические проявления данной патологии не всегда выражены [3, 4].

Рак эндометрия является наиболее распространенным новообразованием женских половых органов, при этом, по данным статистики, за последние 5 лет отмечается устойчивый рост заболеваемости данной патологией [5, 6].

Сочетание рака эндометрия с врожденной аномалией матки встречается чрезвычайно редко: в литературе мы обнаружили всего 18 сообщений с описанием более 30 случаев, зарегистрированных за последние 25 лет [7, 8]. Наиболее крупным было исследование J. Gao и соавт. (2017), в котором представлен анализ 25 случаев сочетания рака эндометрия и аномалии развития матки [9]. Согласно данному исследованию, двурогая матка является наиболее частой аномалией (до 52 % случаев), на фоне которой развивается рак. При этом удвоение матки в сочетании с неоплазией эндометрия встречается лишь в 21 % случаев. Особо следует отметить, что синхронное поражение маток наблюдается значительно реже, чем одностороннее (соотношение 10:13) [10, 11]. По данным проведенного исследования значительно чаще отмечалось поражение правой матки (77 %).

Клинический случай

Пациентка К., 59 лет, обратилась в гинекологическое отделение НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в декабре 2020 г. с жалобами на мажущие кровянистые выделения из половых путей в течение 2 мес на фоне менопаузы 8 лет. Гинекологический паритет: 8 беременностей, 2 родов, 6 аборт.

Первичный осмотр и бимануальное исследование: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Влагалище емкое, своды свободные, эластичные. Отмечается полное удвоение шейки матки, обе шейки нормальных размеров, цилиндрической формы,

слизистая оболочка визуально не изменена, наружный зев справа и слева щелевидной формы, без патологических изменений.

По данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии органов малого таза была выявлена аномалия матки в виде удвоения матки и шейки матки, кроме того, в обеих была обнаружена патология эндометрия. На серии взвешенных по T1 и T2 в 3 проекциях магнитно-резонансных томограмм органов малого таза визуализируются 2 изолированные матки, от каждой из которых отходят придатки соответственно справа и слева. Обе шейки и матки тесно соприкасаются стенками, при этом тела маток отделены друг от друга прямой кишкой и мочевым пузырем. Левая матка нормальных размеров: $4,1 \times 3,6 \times 3,2$ см, в полости матки по левому ребру визуализируется новообразование с признаками малигнизации, размером $2,1 \times 2,0 \times 1,8$ см, с инвазией в миометрий до 1/2 толщины миометрия. Правая матка размером $5,0 \times 4,2 \times 3,7$ см, эндометрий утолщен до 8–9 мм, переходный слой диффузно утолщен, с многочисленными кистозными включениями. Маточные трубы и яичники нормальных размеров, экоструктура не изменена. Тазовая брюшина без патологии. Выпота в малом тазу нет. Лимфатические узлы по результатам анализа короткого аксиального размера не превышают 6 мм. Прямая кишка не изменена. Кости таза без патологии.

Фиброгастродуоденоскопия: недостаточность кардии, хронические гиперпластические эрозии антрального отдела желудка. Папиллома пищевода.

Колоноскопия: наружный геморрой.

Инфекционные и аллергические заболевания пациентка отрицает. Наследственный анамнез отягощен по линии матери: бабушка и сестра страдали раком эндометрия, тетя – раком молочной железы.

По месту жительства пациентке были выполнены гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание правой и левой полостей матки и цервикальных каналов. По результатам гистологического заключения получены данные, указывающие на рак эндометрия умеренной степени дифференцировки левой матки и очаговую железистую гиперплазию правой матки; в соскобах из цервикальных каналов патологии не выявлено.

Пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, экстирпации удвоенной матки с придатками, тазовой лимфодиссекции.

На макропрепарате отмечается полное удвоение матки и шейки матки, на разрезе в правой матке – папиллярные разрастания в области дна без распространения на цервикальный канал, в левой матке эндометрий несколько утолщен в области дна (см. рисунок). Цервикальные каналы слева и справа визуально не изменены. Придатки визуально не изменены. Лимфатические узлы, удаленные при тазовой лимфодиссекции, справа визуально не изменены, слева в области наружной



Макропрепарат
Gross specimen

подвздошной артерии обнаружено 2 лимфатических узла размером 3 и 3,5 см, плотные, бледно-синюшного цвета на разрезе.

Послеоперационное гистологическое исследование: полное удвоение матки; в левой матке аденокарцинома эндометрия умеренной степени дифференцировки с инвазией в миометрий более 1/2 толщины стенки матки, с наличием опухолевых эмболов, внутренний зев без особенностей; в правой матке внутренний эндометриоз. В яичниках белые тела, простая киста, хронический сальпингит, имеется гетеротопия ткани надпочечника в воротах яичника слева. Кистозное расширение желез шейки матки. Границы резекции без особенностей. Исследование лимфатических узлов: слева метастатическое поражение в 2 лимфатических узлах из 14, справа исследовано 12 лимфатических узлов – без метастатического поражения.

Иммуногистохимическое исследование: экспрессия Ki-67 – 70 %, выявлены сверхэкспрессия p53, отрицательный статус по рецепторам к эстрогенам (ER–), положительный статус по рецепторам к прогестерону (PR+).

Согласно проведенному плановому гистологическому исследованию окончательный диагноз звучит следующим образом: рак эндометрия левой матки, III стадия (T1bN1M0).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проведен консилиум с участием химио- и лучевого терапевтов. Принято решение о целесообразности проведения адъювантного химиолучевого лечения. В настоящее время пациентка получает курс сочетанной лучевой терапии с радиомодификацией, переносит его удовлетворительно.

После выписки из стационара пациентке была выполнена консультация генетика, по результатам которой данных, указывающих на наследственную отягощенность, не выявлено. Получены данные, указывающие на изолированную врожденную патологию.

Аномалии матки встречаются достаточно редко, и диагноз пороков развития матки может долго оставаться невыясненным из-за бессимптомного течения, кроме того, пороки развития не всегда влияют на фертильность, что зачастую приводит к задержке диагностики [12, 13]. Анализ литературы показал, что эпидемиологические характеристики, факторы риска и гистотипы рака эндометрия, связанного с аномалиями матки, и рака эндометрия нормальной матки аналогичны [13]. В большинстве случаев рака поражаются только одна из полостей или рогов, а пороки развития часто затрудняли и удлинляли диагностический этап, что задерживало постановку диагноза. Достаточно часто при дообследовании у данной категории пациенток выявляется различная патология почек и надпочечников.

Таким образом, данный клинический случай наглядно демонстрирует особенности клинического течения рака эндометрия на фоне врожденной аномалии матки. Проведенное стандартное комбинированное лечение показало хороший результат и обеспечило удовлетворительное качество жизни пациентки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Grigoris F.G., Stephan G., Attilio D.S. et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod 2013;28(8):2032–44. DOI: 10.1080/15384047.2017.1281495.
2. Gao J., Zhang J., Tian W. et al. Endometrial cancer with congenital uterine anomalies: 3 case reports and a literature review. Cancer Biol Ther 2017;18(3):123–31. DOI: 10.1080/15384047.2017.1281495.
3. Molpus K.L., Puleo J.G., Williams A.M. et al. Endometrial adenocarcinoma within a single horn of a didelphic uterus: a report of 2 cases. J Reprod Med 2004;49(2):123–5.
4. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(4):64–8. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Proteasome activity and their subunit state in hyperplastic processes and endometrial cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2011;(4):64–8. (In Russ.).]
5. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. Российский онкологический журнал 2010;(1):23–5. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A. et al. Proteasome activity and the content of growth factors in kidney, bladder, and endometrial cancer. Rossijskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology 2010;(1):23–5. (In Russ.).]
6. Chen C.Y., Yen M.S., Yang M.J., Wu Y.C. Uterus didelphys with

- adenocarcinoma in the right cavity diagnosed by 2-dimensional sonography and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 2008;27(12):1802–3.
7. Kondi-Pafiti A., Spanidou-Carvouni H., Dimopoulou C., Kontogianni C.I. Endometrioid adenocarcinoma arising in uteri with incomplete fusion of Mullerian ducts. Report of three cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(1):83–4.
 8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2011;(2):72–8. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Krasilnikov S.E. Organ-preserving treatment in invasive cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2011;(2):72–8. (In Russ.)].
 9. Iavazzo C., Kokka F., Sahdev A. et al. Uterine carcinosarcoma in a patient with didelphys uterus. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;(2013):401962. DOI: 10.1155/2013/401962.
 10. Vazquez V.D., Di Fiore H.A., Garcia-Foncillas J., Plaza A.J. Endometrial adenocarcinoma in one horn of a didelphic uterus with vaginal duplication. *BMJ Case Rep* 2014;(2014): bcr2013203280. DOI: 10.1136/bcr-2013-203280.
 11. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):i33–8.
 12. Chernyshova A., Kolomiets L., Chekalkin T. et al. Fertility-sparing surgery using knitted TiNi mesh implants and sentinel lymph nodes: A 10-year experience. *J Invest Surg* 2020;1–9. DOI: 10.1080/08941939.2020.1745965.
 13. Joan L.W., Marion R.P., Nick M.S. et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5331–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.3248.

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: хирургическое вмешательство, наблюдение и ведение пациентки, написание и оформление статьи;

Л.А. Коломиец: концепция и оформление статьи;

Ю.М. Трущук: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: surgical intervention, observation and management of the patient, writing and formatting the article;

L.A. Kolomiets: concept and design of the article;

Yu.M. Truschuk: a review of publications on the theme of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-104-111



Современные возможности применения иммунотерапии в лечении рака шейки матки

А.В. Тарасова¹, К.А. Ганина², М.А. Мешкова³, Ю.В. Соловьева², Е.Е. Иванова², Л.Н. Акимов²

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

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

Контакты: Кристина Алексеевна Ганина kristga@mail.ru

Рак шейки матки (РШМ) – 4-й по распространенности рак среди женщин во всем мире. Каждый год более чем у 500 тыс. женщин диагностируется РШМ, и это заболевание становится причиной 300 тыс. смертей во всем мире. Инфицирование вирусом папилломы человека является причиной РШМ в большинстве случаев. Болезнь в значительной степени возможно предотвратить путем проведения профилактической вакцинации. Примерно 90 % случаев РШМ диагностируются в странах с низким и средним уровнем дохода, где отсутствуют организованные программы скрининга и вакцинации против вируса папилломы человека. Особую группу при этом заболевании составляют пациентки, у которых развивается рецидивирующий/метастатический РШМ. На сегодняшний день наиболее перспективным направлением лекарственного лечения при данной патологии являются препараты, действующие на контрольные точки иммунитета – рецептор PD-1/лиганд PD-L1, которые используются опухолью для блокирования иммунной системы. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий эффективность применения ингибитора PD-1 пембролизумаба для лечения рецидивирующего/метастатического РШМ.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибитор PD-1, пембролизумаб, PD-1, PD-L1, биомаркеры

Для цитирования: Тарасова А.В., Ганина К.А., Мешкова М.А. и др. Современные возможности применения иммунотерапии в лечении РШМ. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):104–111. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-104-111.

Modern possibilities of using immunotherapy in the treatment of cervical cancer

A.V. Tarasova¹, K.A. Ganina², M.A. Meshkova³, Yu.V. Solovyeva², E.E. Ivanova²

¹Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

³P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Kristina Alekseevna Ganina kristga@mail.ru

Cervical cancer (CC) is the fourth most common cancer in women worldwide. Every year, more than 500,000 women are diagnosed with CC, and the disease leads to more than 300,000 deaths worldwide. Infection with the human papillomavirus is the cause of CC in most cases. The disease is largely preventable through preventive vaccination. Approximately 90 % of CC cases are diagnosed in low-and middle-income countries where there are no organized human papillomavirus screening and vaccination programs. A special group in this disease consists of patients who develop recurrent/metastatic CC. To date, the most promising direction of drug treatment for this pathology is drugs that act on the control points of immunity – the PD-1 receptor/PD-L1 ligand, which are used by the tumor to block the immune system. The article presents a clinical case demonstrating the efficacy of the PD-1 inhibitor pembrolizumab for the treatment of recurrent/metastatic CC.

Key words: immunotherapy, pembrolizumab, nivolumab, PD-1, PD-L1, biomarkers

For citation: Tarasova A.V., Ganina K.A., Meshkova M.A. et al. Modern possibilities of using immunotherapy in the treatment of cervical cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2): 104–111. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-104-111.

Несмотря на широкую распространенность и доступность программ популяционного скрининга, РШМ (РШМ) является одной из наиболее распространенных опухолей репродуктивных органов у женщин. Данная патология занимает 5-е место в структуре онкологической патологии женского населения России и ранговое 3-е место среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. При этом распространенность заболевания в 2019 г. составила 126 женщин на 100 тыс. населения. В настоящее время отмечаются негативные тенденции в отношении роста числа случаев с запущенными стадиями опухолевого процесса. Удельный вес РШМ, выявленного в распространенных III–IV стадиях, составил 32,1 % [1]. По данным всемирной онкологической базы данных GLOBOCAN, в 2018 г. стандартизированный показатель заболеваемости РШМ составил 17 на 100 тыс. женского населения. В структуре онкологической заболеваемости в мировой статистике РШМ занимает 4-е место (6,6 %), уступая раку молочной железы (24,2 %), колоректальному раку (9,5 %), раку легких (8,4 %). В структуре смертности в мире РШМ также занимает 4-е место и составляет 7,5 % случаев рака всех локализаций. РШМ – ведущая причина высокой смертности от онкологических заболеваний в 42 странах мира, большинство которых расположено на территории Африки и Юго-Восточной Азии [2].

Основной причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Наиболее онкогенны 16-й и 18-й подтипы ВПЧ, которые вызывают РШМ в 70 % случаев, и программы скрининга и вакцинации против ВПЧ стали эффективными стратегиями профилактики данного заболевания [3]. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома являются наиболее распространенными гистологическими подтипами, на которые приходится примерно 70 и 25 % всех случаев РШМ соответственно [4]. Более 70 % случаев ВПЧ-инфекции приходится на страны Африки к югу от Сахары [5]. Инфицированные ВПЧ женщины имеют более высокий риск развития РШМ, и в сравнении с неинфицированными женщинами РШМ у ВПЧ-положительных пациенток диагностируется в более раннем возрасте (15–49 лет) [6]. Рост заболеваемости РШМ в Южной Африке в период с 2001 по 2009 г. можно объяснить увеличением числа ВИЧ-инфицированных пациенток, которые наблюдались в течение этого периода, в связи с расширением общенационального охвата антиретровирусной терапией в стране, что привело к увеличению продолжительности жизни людей, живущих с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [6]. ВИЧ-инфекция вызывает у женщин с диагнозом РШМ серьезные проблемы, так, например, взаимодействие опухоли и ВИЧ может привести к дисфункции Т-клеток, повышенному риску развития нейтропении и реактивации латентных ин-

фекций во время системного лечения, трудностям в постановке диагноза из-за не связанной с раком лимфаденопатии и связанной с ВИЧ тромбоцитопении, что может увеличить осложнения хирургического вмешательства и химиотерапии [7].

На сегодняшний день стандартом хирургического лечения локализованных форм РШМ IB – IIA стадий является радикальная гистерэктомия С2 типа (по классификации D. Cibula 2011 г.) с тазовой лимфаденэктомией, позволяющая добиться высоких показателей 5-летней общей выживаемости (ОВ), достигающих 90 % [8]. Выбор тактики лечения пациенток с местнораспространенным РШМ до настоящего времени остается предметом дискуссий. Несмотря на ряд рандомизированных исследований, показавших значительное улучшение показателей выживаемости при сочетанной химиолучевой терапии, частота рецидивов заболевания остается на высоком уровне и достигает 40 %. При этом 5-летняя ОВ при метастатическом и рецидивирующем РШМ не превышает 15 % [9]. На сегодняшний день остается нерешенной проблема лечения пациенток с местным рецидивом и отдаленным метастазированием после первичного лечения. Данному вопросу посвящено несколько крупных рандомизированных исследований.

Так, в 2014 г. завершилось многоцентровое клиническое исследование III фазы GOG 204, проводимое Национальным институтом рака США (National Cancer Institute, NCI). В исследование было включено 513 пациенток с метастатическим РШМ, которым проводилась цисплатинсодержащая химиотерапия так называемыми дуплетами (цисплатин + паклитаксел, цисплатин + винорелбин, цисплатин + гемцитабин, цисплатин + топотекан). Согласно результатам исследования, режим цисплатин (50 мг/м²) + паклитаксел (135 мг/м²) показал наибольшие преимущества в показателях выживаемости пациенток. Медиана ОВ при применении данной схемы химиотерапии составила 13 мес, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 6 мес, частота объективного ответа – 29 %, статистически значимых различий между группами не было выявлено. Также применение предложенной комбинации позволило существенно редуцировать частоту развития гематологических осложнений: анемии и тромбоцитопении [10]. В другом исследовании III фазы GOG 240 продемонстрировано увеличение ОВ за счет добавления к комбинации цисплатин/паклитаксел VEGF-ингибитора бевацизумаба. Медиана ОВ при применении данной схемы химиотерапии составила 17 мес, медиана времени до прогрессирования – 8,2 мес, а частота объективного ответа – 48 % [11].

Активное изучение механизмов уклонения опухолевых клеток от иммунологического надзора открыло возможность для бурного развития иммунотерапии

как потенциально нового вида лекарственной терапии. Было показано, что опухолевые клетки способны уклоняться от уничтожения иммунной системой путем экспрессии лигандов запрограммированной гибели клеток PD-L1/PD-L2, которые связываются с рецепторами PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток [12].

Как уже отмечалось, развитие РШМ является уникальным многоступенчатым процессом, ассоциированным с вирусной инфекцией. В ходе интеграции вирусной ДНК в эпителиальную клетку индуцируется онкогенная трансформация клеток шейки матки [13]. Длительное персистирование ВПЧ ведет к неконтролируемой экспрессии генов *E6* и *E7*, инактивирующих регуляторы клеточного роста *p53* и *pRB* [14].

W. Yang и соавт. в своем исследовании одними из первых продемонстрировали, что экспрессия лигандов PD-L1/PD-L2 играет ключевую роль в ослаблении Т-клеточного иммунитета при диспластических процессах шейки матки, а также в повышении толерантности Т-лимфоцитов при хронических вирусных инфекциях. Авторы показали, что увеличение экспрессии рецепторов PD-1 на Т-лимфоцитах и дендритных клетках прямо коррелировало с увеличением степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) [15]. Экспрессия PD-L1 позволяет опухоли избежать разрушения клеток цитотоксическими Т-клетками, при этом значительная экспрессия PD-L1 чаще встречается при плоскоклеточном раке, чем при аденокарциноме [16]. К тому же стоит отметить, что ВПЧ-положительный статус линейно коррелирует с повышенной экспрессией PD-L1 [17, 18]. Лиганд PD-L1 экспрессируется на поверхности опухолевых клеток РШМ, антигенпрезентирующих клеток и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TILs), в то время как большинство PD-1-положительных клеток были идентифицированы как Т-клетки при РШМ. Экспрессия PD-1 при РШМ наблюдается у 46,9–60,8 % пациенток [19, 20], но при этом редко – в гистологически нормальной ткани шейки матки [21]. Кроме того, PD-L1 может экспрессироваться на TILs, и это играет определенную роль в блокаде противоопухолевого ответа. Частота экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и TILs составила 59,1 и 47,0 % при исследовании образцов цервикального плоскоклеточного рака (squamous cell carcinoma, SCC) [21]. Полученные данные свидетельствуют о том, что как PD-L1, так и PD-1 широко экспрессируются в опухолевых клетках РШМ и строме, что указывает на потенциальные цели лечения ингибиторами PD-1/PD-L1.

Наряду с экспрессией PD-1 и PD-L1 у пациенток с РШМ имеются и другие иммуномодулирующие молекулы. Было показано, что на мононуклеарных клетках периферической крови пациенток с прогрессиру-

ющим РШМ увеличивается экспрессия CTLA-4 [22], который ингибирует стимулирующие сигналы, необходимые для полной активации Т-клеток после взаимодействия между рецептором Т-клеток и главным комплексом гистосовместимости на антигенпрезентирующей клетке, тем самым смещая иммунный ответ на более толерантный [23].

Хорошим примером другой молекулы, ингибирующей иммунитет, является ТИМ-3. ТИМ-3 – это поверхностный рецептор, который экспрессируется на Т-клетках (CD4 Th1, CD8 и Treg) и иммунных клетках врожденного иммунитета, таких как дендритные клетки. Он имеет 4 лиганда, основным из которых является галектин-9. ТИМ-3 маркирует наиболее дисфункциональные и иммуносупрессированные CD8+ -клетки и экспрессируется совместно с PD-1 [24]. Было показано, что ТИМ-3 экспрессируется на Treg-клетках, и у небольшого числа больных РШМ ($n = 3$) при этом до 60 % TIL были CD4+ ТИМ-3+, что было значительно выше, чем для неинфильтрирующих Т-клеток [25]. Было показано, что эти CD4+ ТИМ-3+ Т-клетки значительно подавляют пролиферацию аутологических CD8+ Т-клеток и экспрессируют высокие уровни CD25, Fox-P3, CTLA-4 и глюкокортикоид-индуцированного белка семейства факторов некроза опухоли (GITR).

Помимо того, что ТИМ-3 экспрессируется на Т-клетках, было также показано, что ТИМ-3 экспрессируется на опухолевых клетках. Экспрессия ТИМ-3 положительна в 15 % биоптатов хронического цервицита, в 50 % биоптатов CIN и в 65 % биоптатов РШМ [26]. Таким образом, при РШМ могут существовать множественные пути иммуномодуляции, позволяющие опухоли индуцировать иммуносупрессивное микроокружение.

Говоря об иммуномодуляции, необходимо также сказать об иммуногенном потенциале лучевой терапии (ЛТ), который развился за последние несколько десятилетий благодаря клиническим наблюдениям, доклиническим исследованиям и, в последнее время, перспективным исследованиям, как обсуждается здесь. ЛТ проводится по принципу механизма повреждения двухцепочечной ДНК, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. Наиболее хорошо реализованным путем радиационно-индуцированной клеточной летальности является митотическая катастрофа, хотя существуют альтернативные пути гибели клеток, включая апоптоз, некроз, аутофагию и старение. Все эти явления приводят к сложному взаимодействию между иммунной системой хозяина и микроокружением опухоли [27]. Активация противоопухолевого иммунитета с помощью ЛТ называется абскопальным эффектом. Этот эффект является редким, но интересным клиническим явлением, при котором регрессия опухоли происходит в отдаленном метастатическом очаге

или в очагах после ЛТ. Впервые об абскопальном эффекте было сообщено в клинической литературе в 1953 г. [28]. Этот эффект встречается редко: недавний систематический обзор выявил 46 случаев в медицинской литературе с 1969 по 2014 г. [29]. Среди гинекологических раковых заболеваний у одной пациентки с локальным распространенным РШМ, получавшей облучение органов малого таза и HDR-брахитерапию, был зарегистрирован абскопальный эффект [30]. Наблюдалась регрессия необработанных объемных парааортальных узлов.

Доклинические работы показали, что данный эффект опосредуется цитотоксическими Т-клетками и излучение может усиливать ответ за счет повышения иммуногенности опухоли [31]. ЛТ при воздействии на опухоль высвобождает ассоциированные с опухолью антигены (TaaS) и поврежденную ДНК, которые могут стимулировать выработку интерферона I типа (IFN-I) через циклическую GMP-AMP-синтазу (сGAS)/стимулятор генов интерферона (STING) в опухолевых клетках. Последующая секреция генов, стимулированных IFN-I и интерфероном (включая CXCL10), способствует рекрутированию и активации дендритных клеток. ЛТ также приводит к высвобождению связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs) и провоспалительных цитокинов, что приводит к созреванию и активации дендритных клеток. Также происходит усиление регуляции PD-L1 и MHC класса I на опухолевых клетках. Антигенпрезентирующие клетки мигрируют в лимфатические узлы, чтобы представить опухолевые неоантигены цитотоксическим Т-клеткам. Активированные Т-клетки индуцируют иммуногенную гибель опухолевых клеток, воздействуя на первичную облученную опухоль, а также на отдаленные метастатические участки [31]. Однако уровень PD-L1 повышается после облучения и химиотерапии, вызывая апоптоз Т-клеток и анегию при связывании с PD-1 и ограничивая иммунный ответ. Добавление анти-PD-1/PD-L1 блокирует это взаимодействие, способствуя синергическому противоопухолевому иммунитету [32].

Одним из препаратов иммунотерапии, оцененных для лечения пациенток с диагнозом РШМ, стал ниволумаб, который показал свою эффективность в исследовании CheckMate 358, которое включало применение ниволумаба, вводимого в дозе 240 мг внутривенно каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Все пациентки в этом исследовании ранее получали системную химиотерапию, причем 58 % получали 2 или более предшествующих методов лечения и 32 % получали ранее бевацизумаб. Пациентки были включены без учета экспрессии PD-L1 [33]. У 19 больных частота объективных ответов достигла 26,3 % независимо от экспрессии PD-L1 с уровнем контроля заболевания 68 %

[33]. Ответы наблюдались как в PD-L1-положительных, так и в PD-L1-отрицательных опухолях, в связи с чем было высказано предположение о том, что этот маркер может быть не нужен для ингибирования контрольной точки PD-1 при РШМ [33]. Однако следует отметить, что экспрессия PD-L1 оценивалась только на опухолевых клетках, поэтому выводы о влиянии данного показателя на эффективность терапии ниволумабом в указанном показании преждевременны, особенно с учетом малого числа пациенток, получивших терапию в рамках исследования. На сегодняшний день ниволумаб не одобрен для применения при РШМ ни FDA (Food and Drug Administration), ни Минздравом Российской Федерации.

Другим исследуемым в данном показании препаратом является пембролизумаб, который представляет собой гуманизованное антитело к рецептору PD-1. При связывании с PD-1 он блокирует взаимодействие данного рецептора с его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Так, В.Е. Howitt и соавт. определяли экспрессию белка PD-L1 методом флуоресцентной иммуногибридизации (FISH) на клеточной мембране плоского эпителия шейки матки и вульвы. По результатам исследования устойчивая экспрессия белка выявлена в 32 (67 %) случаях из 48. При этом в опухолевых клетках экспрессия белка достигала 95 %. Таким образом, авторы делают вывод о том, что белки, кодируемые ВПЧ, способствуют экспрессии лиганда PD-L1 в клетках плоского эпителия [34].

В одном из первых многоцентровых исследований II фазы KEYNOTE-158 представлены результаты лечения 98 пациенток с рецидивирующим и метастатическим РШМ. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка частоты объективного ответа согласно критериям RECIST 1.1, вторичной конечной точкой – оценка отдаленных результатов (показателей ОВ, ВБП). Критерии включения в исследование были следующими: морфологически подтвержденный РШМ, прогрессирование заболевания по данным обследования либо непереносимость 1 линии стандартной химиотерапии, статус ECOG 0–1. Пациентки получали пембролизумаб 200 мг каждые 3 нед в течение 2 лет или до прогрессирования либо развития непереносимой токсичности. Частота объективного ответа составила 13,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,3–21,6) в общей популяции пациенток независимо от статуса PD-L1, при этом полный ответ был зафиксирован в 3 % случаев, а частичный ответ – в 10 %. Стабилизация заболевания отмечена в 17 % случаев. У всех пациенток с наличием объективного ответа отмечалась экспрессия PD-L1, определяемая как CPS \geq 1 (комбинированный показатель с оценкой экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках по данным иммуногистохимического исследования). Медианы ВБП и ОВ составили 2,1 мес (95 % ДИ 2,0–

2,2) и 9,2 мес (95 % ДИ 7,9–13,4) соответственно. Связанные с лечением нежелательные явления отмечены у 65,3 % пациенток, при этом наиболее распространенными являлись гипотиреоз (10,2 %), снижение аппетита (9,2 %), утомляемость (9,2 %), диарея (8,2 %). У 11 % пациенток наблюдалось изменение гематологических показателей. Таким образом, в данном исследовании пембролизумаб продемонстрировал противоопухолевую активность и относительную лекарственную безопасность [35]. В 2017 г. были представлены данные исследования KEYNOTE-028, которые продемонстрировали результаты лечения пациенток с PD-L1-положительным статусом. Пациентки получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в течение 24 мес. Контрольное обследование с оценкой ответа проводилось каждые 8 нед в течение первых 6 мес, затем каждые 12 нед. У 4 (17 %) пациенток был отмечен частичный ответ, у 3 (13 %) – стабилизация заболевания. Связанная с лечением токсичность отмечена лишь у 5 (21 %) пациенток [36]. Опираясь на многообещающие результаты исследова-

ний KEYNOTE-158 и KEYNOTE-028, FDA разрешило использовать пембролизумаб у пациенток с распространенным или метастатическим РШМ с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне предшествующей химиотерапии. В настоящее время проводится исследование I фазы PAPAUA, в котором изучается сочетанное применение пембролизумаба, цисплатина и ЛТ.

Таким образом, в исследованиях II фазы пембролизумаб продемонстрировал перспективные результаты у пациенток с неблагоприятным прогнозом.

Ниже представлен собственный опыт лечения пациентки с распространенным (метастатическим) РШМ с полным ответом по критериям RECIST 1.1.

Клинический случай

Пациентка К., 43 лет, обратилась в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», где при клиничко-инструментальном обследовании, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (рис. 1) был выставлен диагноз: РШМ. Метастазы

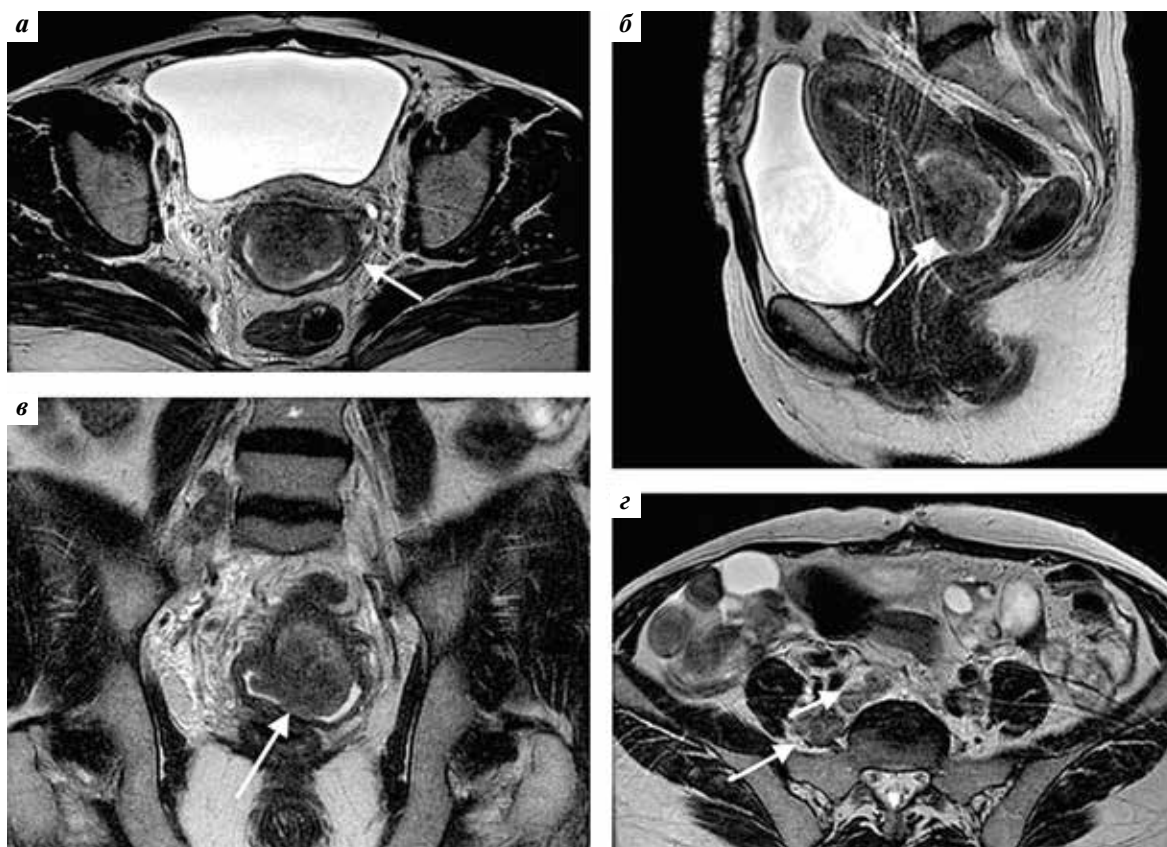


Рис. 1. Томограммы органов малого таза: а – аксиальная плоскость T2-взвешенных изображений (ВИ); б – сагиттальная плоскость T2-ВИ; в – коронарная плоскость T2-ВИ. Белыми стрелками указана шейка матки, на передней стенке которой определяется объемное образование размерами 36 × 32 × 41 мм. Опухоль распространяется за пределы матки; г – аксиальная плоскость T2-ВИ. Белыми стрелками указаны увеличенные лимфатические узлы размерами до 13 × 13 мм, расположенные по ходу подвздошных сосудов

Fig. 1. Magnetic resonance images of the pelvis: а – axial T2-weighted images (WI); б – sagittal T2-WI; в – coronal T2-WI. White arrows indicate the cervix, on the anterior wall of which there is a 36 × 32 × 41 mm formation. The tumor spreads beyond the uterus; г – axial T2-WI. White arrows indicate enlarged lymph nodes (up to 13 × 13 mm in size) located along the iliac vessels

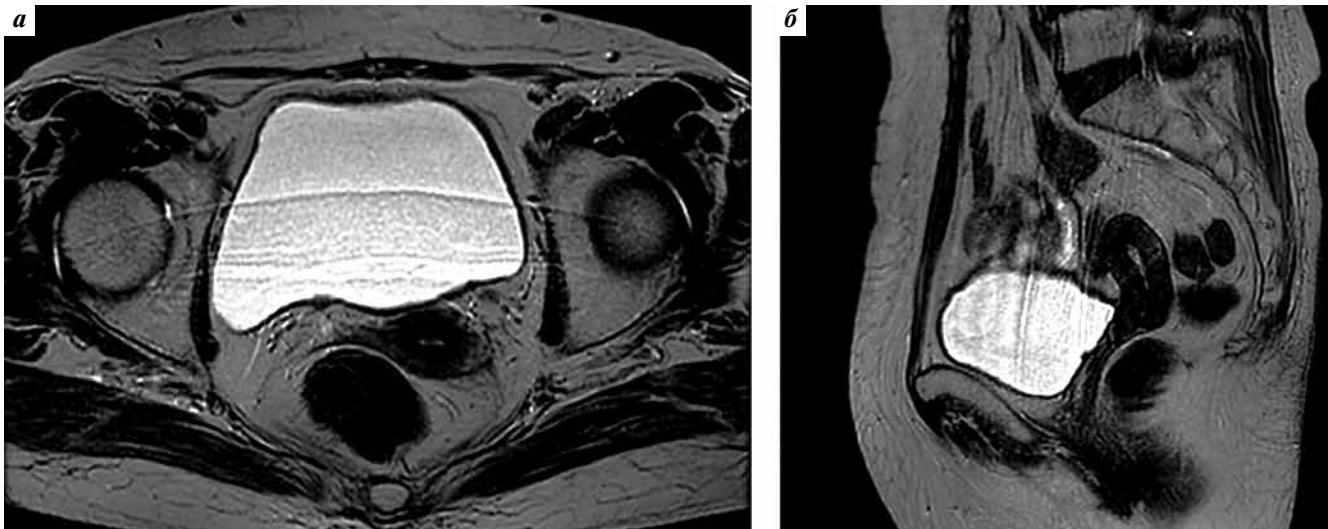


Рис. 2. Томограммы органов малого таза после завершения лекарственной терапии. Полный ответ опухоли: а – аксиальная плоскость T2-взвешенных изображений (ВИ); б – сагиттальная плоскость T2-ВИ

Fig. 1. Magnetic resonance images of the pelvis after the completion of pharmacotherapy. Complete tumor response: a – axial T2-weighted images (WI); б – sagittal T2-WI

в подвздошные лимфатические узлы. C53.1 cT2bN1M0, III стадия.

Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак G₂. Иммуногистохимическое заключение: положительная реакция в опухоли на MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 (опухоль без признаков микросателлитной нестабильности); положительная реакция на PD-L1 в 50 % опухолевых клеток (TC3), на 4 % иммунных клеток (IC1). Определена тактика лечения пациентки.

В марте 2017 г. начата полихимиотерапия (ПХТ) в режиме платинового дуплета (цисплатин + паклитаксел). Проведено 3 цикла ПХТ. При контрольном обследовании в мае 2017 г. по данным МРТ органов малого таза в области матки сохраняется объемное образование размером 41 × 36 × 44 мм (ранее – до 36 × 32 × 41 мм) с распространением за пределы матки, по ходу подвздошных сосудов сохраняются увеличенные лимфатические узлы размерами до 21 × 18 мм (ранее – до 13 × 13 мм), т. е. наблюдается прогрессирование заболевания. С июня по июль 2017 г. проведен курс дистанционной ЛТ (суммарная очаговая доза – 66 Гр). При контрольном обследовании в августе 2017 г. через 1 мес после завершения ЛТ по данным МРТ органов малого таза в области матки сохраняется объемное образование размером 49 × 38 × 46 мм (ранее, до начала ЛТ – до 41 × 36 × 44 мм) с распространением за пределы матки, по ходу подвздошных сосудов сохраняются увеличенные лимфатические узлы размерами до 26 × 21 мм (до начала ЛТ – 21 × 18 мм). Констатируется прогрессирование заболевания. В сентябре 2017 г. начата противоопухолевая терапия 2-й линии – иммунотерапия пембролизумабом. С сентября 2017 г. по август 2020 г. пациентке

выполнено 45 введений данного препарата. При контрольном обследовании от 19.08.2020 по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, признаков опухолевого процесса/прогрессирования не визуализируется. МРТ органов малого таза (рис. 2) от 09.12.2020: состояние после ПХТ и ЛТ, в процессе лекарственной терапии, объемных образований в области сканирования не выявлено. Таким образом, у пациентки был установлен полный ответ на проводимое лечение. К настоящему времени (май 2021 г.) пациентка получила 56 введений пембролизумаба – с сохраняющимся полным ответом, и продолжает получать назначенное лечение. Серьезных нежелательных явлений в процессе терапии не наблюдалось.

Описываемый клинический случай демонстрирует возможность применения иммунотерапии пембролизумабом с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Достижение и длительное сохранение полного ответа в описанной нами клинической ситуации, вероятно, связано с наличием гиперэкспрессии PD-L1 – в 50 % опухолевых клеток.

Таким образом, иммунотерапия злокачественных опухолей играет все большую роль в качестве нового терапевтического подхода к лечению целого ряда распространенных злокачественных опухолей. Основываясь на опубликованных результатах клинических исследований, а также на данных представленного клинического наблюдения, можно с уверенностью сказать, что пембролизумаб является препаратом выбора для терапии 2-й линии при лечении рецидивирующего и метастатического РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова О.А. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. С. 15, 16. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova O.A. Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. Pp. 15, 16. (In Russ.)].
- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018;0:1–31. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013;382:889–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
- Small W.Jr., Bacon M.A., Bajaj A. et al. Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer* 2017;123:2404–12. DOI: 10.1002/encr.30667.
- UNAIDS. The gap report. Available at: http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaids-publication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf. DOI: 10.1002/ijc.31610.
- Olorunfemi G., Ndlovu N., Masukume G. et al. Temporal trends in the epidemiology of cervical cancer in South Africa (1994–2012). *Int J Cancer* 2018;143:2238–49. DOI: 10.1002/ijc.31610.
- Ghebre R.G., Grover S., Xu M.J. et al. Cervical cancer control in HIV-infected women: past, present and future. *Gynecol Oncol Rep* 2017;21:101–08. DOI: 10.1016/j.gore.2017.07.009.
- Мухтарулина С.В., Каприн А.Д. Причины развития дисфункций нижних мочевыводящих путей у больных инвазивным РШМ после радикальной гистерэктомии (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология 2016;3:137–41. [Mukhtarulina S.V., Kaprin A.D. The reasons for the development of dysfunctions of the lower urinary tract in patients with invasive cervical cancer after radical hysterectomy (literature review). *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2016;(3):137–41. (In Russ.)].
- Gao K., Ding L., Li L. Analysis of clinical efficacy of intensity-modulated radiation therapy and the prognosis factors in advanced cervical cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2014;49(1):30–5.
- Monk B.J. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649–55. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
- Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748.
- Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1974–82. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
- Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018.
- Serdar Aydın, Hande Nur Öncü, Dilek Sema. Diagnostic performance of immediate colposcopy among women with high-risk human papillomavirus (HPV) other than HPV 16/18 and normal cytology. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47(2):720–5. DOI: 10.1111/jog.14597.
- Yang W., Song Y., Lu Y.L. et al. Increased expression of programmed death (PD) 1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. *Immunol* 2013;139(4):513–22. DOI: 10.1111/imm.12101.
- Heeren A.M., Punt S., Bleeker M.C. et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 2016;29:753–63. DOI: 10.1038/modpathol.2016.64.
- Liu C., Lu J., Tian H. et al. Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol Med Rep* 2017;15:1063–70. DOI: 10.3892/mmr.2017.6102.
- Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD-L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol* 2015;28:1594–602. DOI: 10.1038/modpathol.2015.108.
- Meng Y., Liang H., Hu J. et al. PD-L1 expression correlates with tumor infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Cancer* 2018;9:2938–45. DOI: 10.7150/jca.22532.
- Feng Y.C., Ji W.L., Yue N., et al. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res* 2018;10:105–13. DOI: 10.2147/CMAR.S152232.
- Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol* 2017;30:577–86. DOI: 10.1038/modpathol.2016.221.
- Kosmaczewska A., Bocko D., Ciszak L. et al. Dysregulated expression of both the costimulatory CD28 and inhibitory CTLA-4 molecules in PB T cells of advanced cervical cancer patients suggests systemic immunosuppression related to disease progression. *Pathol Oncol Res* 2012;18:479e489. DOI: 10.1007/s12253-011-9471-y.
- Chambers C.A., Kuhns M.S., Egen J.G., Allison J.P. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Ann Rev Immunol* 2001;19:565e594. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.565.
- Anderson A.C. Tim-3: an emerging target in the cancer immunotherapy landscape. *Cancer Immunol Res* 2014;2:393e398. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0039.
- Yan J., Zhang Y., Zhang J.P. et al. Tim-3 expression defines regulatory T cells in human tumors. *PLoS One* 2013;8:e58006. DOI: 10.1371/journal.pone.0058006.
- Cao Y., Zhou X., Huang X. et al. Tim-3 expression in cervical cancer promotes tumor metastasis. *PLoS One* 2013;8:e53834. DOI: 10.1371/journal.pone.0053834.
- Lee L., Matulonis U. Immunotherapy and radiation combinatorial trials in gynecologic cancer: A potential synergy? *Gynecol Oncol* 2019;154:236–45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.255.
- Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953;26:234–41. DOI: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
- Abuodeh Y., Venkat P., Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016;40:25–37. DOI: 10.1016/j.crrp.2015.10.001.
- Takaya M., Niibe Y., Tsunoda S. et al. Abscopal effect of radiation on toruliform para-aortic lymph node metastases of advanced uterine cervical carcinoma – a case report. *Anticancer Res* 2007;27:499–503.
- Rodriguez-Ruiz M.E., Vanpouille-Box C., Melero I. et al. Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect. *Trends Immunol* 2018;39:644–55. DOI: 10.1016/j.it.2018.06.001.
- McCall N.S., Dicker A.P., Lu B. Beyond concurrent chemoradiation: the emerging role of PD-1/PD-L1 inhibitors in stage III lung cancer. *Clin Cancer Res*

- 2018;24:1271–6.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3269.
33. Naumann R.W., Hollebecque A., Meyer T. et al. Safety and efficacy of nivolumab && monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2825–34.
DOI: 10.1200/JCO.19.00739.
34. Howitt B.E., Sun H.H., Roemer M.G. et al. Genetic basis for PD-L1 expression in squamous cell carcinomas of the cervix and vulva. *JAMA Oncol* 2016;2(4):518–22.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6326.
35. Chung H.C., Schellens J.H., Delord J.P. et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):abstr.5522.
DOI: 10.1200/JCO.18.01265.
36. Frenel J.S., le Tourneau C., O'Neil B. et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4035–41.
DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5471.

Вклад авторов

А.В. Тарасова: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
К.А. Ганина, Ю.В. Соловьева: написание текста статьи;
М.А. Мешкова, Е.Е. Иванова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.V. Tarasova: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;
K.A. Ganina, Yu.V. Solovyeva: article writing;
M.A. Meshkova, E.E. Ivanova: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Ганина / K.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.



Памяти Виктора Павловича ЛЕТЯГИНА

29 июня 2021 г. на 83-м году жизни после болезни ушел из жизни яркий ученый в области клинической онкологии, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, основатель и бессменный главный редактор журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» Виктор Павлович Летягин.

Виктор Павлович более 50 лет своей профессиональной деятельностью отдал НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В 1963 г., после окончания лечебного факультета Первого ММИ им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело», он пришел в ординатуру НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в те годы называвшегося «Институт экспериментальной и клинической онкологии Академии медицинских наук СССР». Работал на кафедре онкологии Первого ММИ им. И.М. Сеченова, совмещая преподавание с операциями на грудной и брюшной полости. А с 1981 г., став заведующим хирургическим отделением опухолей молочных желез НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, полностью посвятил себя этому направлению онкологии. Виктор Павлович

занимал данный пост около 30 лет – до 2009 г., а затем работал в качестве главного научного сотрудника этого подразделения.

Под руководством хирурга-онколога высшей категории Летягина были разработаны оригинальные методики хирургических вмешательств при раке молочной железы. Большое внимание Виктор Павлович уделял развитию органосохраняющих операций, и они широко вошли в практику отечественной онкологии именно благодаря его исследованиям.

Виктор Павлович Летягин – автор 438 научных работ, в том числе 26 монографий, 13 учебно-методических рекомендаций, 4 учебно-методических фильмов, рассматривающих различные аспекты диагностики и лечения рака

молочной железы. Его огромная заслуга – создание школы хирургов-маммологов, представители которой снискали заслуженное признание медицинской общественности в России и странах ближнего и дальнего зарубежья. Под руководством Виктора Павловича защищены 62 диссертации, из них 16 докторских.

Активную практическую и научную деятельность отличник здравоохранения РФ, академик Российской академии медико-технических наук и Академии проблем качества РФ Виктор Павлович Летягин сочетал с публицистической работой, являясь главным редактором журнала «Опухоли женской репродуктивной системы». Под его руководством было подготовлено 63 выпуска журнала.

Редакция журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» и коллектив издательства «АБВ-пресс» глубоко скорбят об уходе из жизни выдающегося специалиста и отзывчивого коллеги, наставника, друга и выражают глубокое соболезнование его семье и близким. Светлая память о Викторе Павловиче, замечательном ученом и человеке, навсегда останется в наших сердцах.