

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Анализ эффективности
использования передвижных
маммографов в субъектах
Российской Федерации*

*Оценка прогностического значения
циркулирующих опухолевых клеток
при раке молочной железы*

*Цитологический контроль
цервикальных неоплазий*

*Лучшее в лечении больных
раком эндометрия*

*Муцинозные опухоли
и их особенность*

*Морфология – первый шаг
к успеху лечения*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

4

Том 20 / Vol.20

2024

Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования, имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

4 '24
ТОМ 20

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15
Адрес редакции:
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
1115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru
Редактор А.В. Лукина
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, belikova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г.
При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной системы. 2024. Том 20. № 4. 1–148.
Периодичность: 4 выпуска в год.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии «Лайдер Принт». 142104, Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian 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

4^{VOL.20}
'24

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhensky
Reproduktivnoy Sistyemy".
The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

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

Opukholi Zhenskyoy Reproductivnoy
Sistyemy. 2024. Volume 20. No. 4. 1–148.
Periodicity: 4 issues per year.
© Design, layout.
PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 42166
Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia,
Moscow region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.
3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G Y N E C O L O G Y

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

Maksimov, Tatyana A., MD, Head of the Department of Oncology, 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)

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А.В. Зюзюкина, В.И. Бородулина, О.С. Коловская, Г.С. Замай, Д.А. Кириченко,
Т.Н. Замай, А.С. Кичкайло, Р.А. Зуков*

Оценка прогностического значения циркулирующих опухолевых клеток при раке молочной железы 14

Р.М. Шабаетов, И.В. Колядина, Д.А. Благовестнов, П.М. Староконь, О.А. Александров

Малоинвазивные чрескожные хирургические технологии (лазерная абляция и склеротерапия) в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез с преобладанием кистозного компонента: непосредственные и отдаленные результаты. 21

В.М. Мерабишвили, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева, Е.В. Бахидзе, Е.А. Ульрих

Злокачественные новообразования вульвы: эпидемиология и выживаемость больных в России (клинико-популяционное исследование). 33

Д.А. Каприн

Анализ эффективности использования передвижных маммографов в субъектах Российской Федерации. 44

М.Д. Джурев, Ф.М. Джурев, А.Б. Кутлумуратов, Д. Жолгасова

Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в 2012–2022 гг. в Ташкенте. 52

*Н.А. Омарбаева, Д.К. Кайдарова, Д.Х. Омаров, А. Аскандирова, Х. Кескин,
А.Ж. Абдрахманова, С.А. Есенкулова, Т.Г. Гончарова, А.К. Джакипбаева*

Профилактика новообразований при лечении фиброзно-кистозных заболеваний молочной железы с использованием растительного лекарственного средства *Vitex agnus-castus* 62

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*М.В. Родионова, В.В. Родионов, В.В. Кометова, А.А. Сметник, И.В. Колядина,
О.В. Бурменская, В.К. Боженко, Ю.В. Бикеев, Л.М. Михалёва, Л.А. Ашрафян*

Прогестерон и прогестероновые рецепторы при раке молочной железы: прошлое, настоящее, будущее 70

*А.Ж. Абдрахманова, Н.С. Хван, Т.Г. Гончарова, Ш.С. Султансеитов, А.Б. Байжигитов,
А.Я. Тогузбаева, Э.С. Қаженова, А.А. Хожаяев, Д.Е. Айманова*

Установка пред- и интраоперационных навигационных маркеров опухоли для лучевой терапии при операциях на молочной железе (обзор литературы) 81

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, Т.В. Шерстнева, В.О. Клешнева,
К.Б. Ищенко, П.В. Муравьева, М.А. Ходорович*

Эпидермальная киста молочной железы: распространенное доброкачественное новообразование нетипичной локализации 88

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Р.А. Мурашко, С.В. Шаров, Е.П. Чашникова

Трастузумаб дерукстекан в поздних линиях терапии HER2-слабоположительного метастатического рака молочной железы: клиническое наблюдение 95

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.Г. Григорук, Т.А. Москвина, Л.М. Базулина, И.В. Вихлянов

Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала 101

А. А. Румянцев, А. Э. Протасова, А. А. Гречкина, М. В. Волконский, М. Р. Мухитова, О. Н. Аймамедова, А. Ю. Горяинова, А. А. Акоюн, А. А. Гофман, Т. А. Железкова, Р. С. Жихорев, Е. П. Красноруцкая, Н. Р. Абидова, Т. А. Макаркина, В. Г. Сисакян, М. О. Скорина, В. М. Филиппова, А. К. Чебодаев, Н. М. Чернорубашкина, С. П. Медведев, Д. Н. Бубенко, А. С. Антипин, Ю. В. Васильева, Н. С. Голощапова, Б. В. Гончиков, Т. В. Давыдова, Д. В. Ходарева, М. П. Карпович, Т. В. Крашихина, И. Ю. Лоц, Э. М. Магомедова, А. О. Милюкова, С. Т. Назранова, Н. Э. Мусаева, Н. В. Прокудина, П. Р. Рабаданова, Н. Д. Романова, О. В. Романчук, П. А. Сакулин, Р. А. Скотников, А. Б. Суняйкин, А. И. Табакова, Е. А. Талалаева, К. В. Титов, Е. Е. Тоненкова, Ю. А. Трушина, И. С. Усольцева, Х. М. Хабриева, Ф. В. Царахова, Е. Б. Шахнович, А. П. Шишков, А. Н. Летучих

Эффективность и безопасность ленватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные продолженного исследования реальной клинической практики в России 111

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Л. В. Адамян, Е. В. Сибирская, Л. Г. Пивазян, С. Г. Исаева, С. Л. Барсегян, Е. А. Зарова

Подходы к профилактике и лечению аномальных маточных кровотечений у пациенток, проходящих противоопухолевую терапию 119

А. Г. Кедрова, Т. А. Греян

Муцины как фактор канцерогенеза и потенциальная мишень терапии муцинозных опухолей яичников 127

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А. С. Ямищикова, Б. Э. Ткаченко, Л. С. Мкртчян, В. А. Коротков, Л. И. Крикунова, В. Н. Шитарева, В. О. Рипп, О. Д. Рябцева, С. А. Иванов, А. Д. Каприн

Хирургическое лечение рецидивного рака тела матки с абсцессом в области малого таза: клиническое наблюдение 133

А. Б. Виллерт, О. А. Бондырева, С. В. Вторушин, Л. А. Коломиец, М. О. Очиров, А. А. Мальцева, С. А. Виллерт

Эмбриональное наследие: уникальный случай опухоли из клеток вольфова протока у 75-летней пациентки. Современные подходы к морфологической диагностике 139

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- A.V. Zyuzuyukina, V.I. Borodulina, O.S. Kolovskaya, G.S. Zamay, D.A. Kirichenko, T.N. Zamay, A.S. Kichkaylo, R.A. Zukov*
Assessing the influence of circulating tumor cells on the prognosis of breast cancer 14
- R.M. Shabaev, I.V. Kolyadina, D.A. Blagovestnov, P.M. Starokon, O.A. Aleksandrov*
Minimally invasive percutaneous surgical methods (laser ablation and sclerotherapy) in the treatment of benign breast disease with a prevailing cystic component: short-term and long-term outcomes 21
- V.M. Merabishvili, I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva, E.V. Bakhidze, E.A. Ulrikh*
Malignant neoplasms of the vulva: epidemiology and survival of patients in Russia (clinical-population study) 33
- D.A. Kaprin*
The analysis of efficiency of use of mobile mammographs in territorial subjects of the Russian Federation 44
- M.D. Dzhuraev, F.M. Dzhuraev, A.B. Kutlumuratov, D. Zholgasova*
Morbidity of breast cancer, and death rate from it in Tashkent during 2012–2022 52
- N.A. Omarbayeva, D.R. Kaidarova, D.Kh. Omarov, A. Askandirova, Kh. Keskin, A.Zh. Abdrakhmanova, S.A. Yessenkulova, T.G. Goncharova, A.K. Jakipbayeva*
Prevention of tumors in treating fibrocystic breast diseases using *Vitex agnus-castus*-based herbal remedy 62

REVIEWS

- M.V. Rodionova, V.V. Rodionov, V.V. Kometova, A.A. Smetnik, I.V. Kolyadina, O.V. Burmenskaya, V.K. Bozhenko, Yu.V. Bikeev, L.M. Mikhaleva, L.A. Ashrafyan*
Progesterone and progesterone receptors in breast cancer: past, present, and future 70
- A.Zh. Abdrakhmanova, N.S. Khvan, T.G. Goncharova, Sh.S. Sultanseitov, A.B. Bayzhigitov, A.Ya. Toguzbayeva, A.S. Kazhenova, A.A. Khozhaev, D.E. Aymanova*
Installation of preoperative and intraoperative fiducial markers for radiation therapy in mammary gland surgery (literature review) 81

CLINICAL CASE

- O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, A.A. Kalinina-Masri, T.V. Sherstneva, V.O. Kleshneva, K.B. Ishchenko, P.V. Muravyova, M.A. Khodorovich*
Epidermal cyst of the mammary gland: a common benign formation of atypical localization . . . 88
- R.A. Murashko, S.V. Sharov, E.P. Chashnikova*
Trastuzumab deruxtecan for the late lines of treatment for HER2-low metastatic breast cancer: a clinical case 95

C O N T E N T S

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- O.G. Grigoruk, T.A. Moskvina, L.M. Bazulina, I.V. Vikhlaynov*
Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervix 101
- A.A. Rumyantsev, A.E. Protasova, A.A. Grechkina, M.V. Volkonskiy, M.R. Mukhitova, O.N. Aymamedova, A.Yu. Goryainova, A.A. Akopyan, A.A. Gofman, T.A. Zhelezkova, R.S. Zhikhorev, E.P. Krasnorutskaya, N.R. Abidova, T.A. Makarkina, V.G. Sisakyan, M.O. Skorina, V.M. Filippova, A.K. Chebodaev, N.M. Chernorubashkina, S.P. Medvedev, D.N. Bubenko, A.S. Antipin, Yu.V. Vasilyeva, N.S. Goloschapova, B.V. Gonchikov, T.V. Davydova, D.V. Khodareva, M.P. Karpovich, T.V. Krashihina, I.Yu. Lots, E.M. Magomedova, A.O. Milyukova, S.T. Nazranova, N.E. Musaeva, N.V. Prokudina, P.R. Rabadanova, N.D. Romanova, O.V. Romanchuk, P.A. Sakulin, R.A. Skotnikov, A.B. Sunyaykin, A.I. Tabakova, E.A. Talalaeva, K.V. Titov, E.E. Tonenkova, Yu.A. Trushina, I.S. Usoltseva, Kh.M. Khabrieva, F.V. Tsarakhova, E.B. Shakhnovich, A.P. Shishkov, A.N. Letuchikh*
Efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with endometrial cancer: data from an extended study of routine clinical practice in Russia 111

REVIEWS

- L.V. Adamyan, E.V. Sibirskaya, L.G. Pivazyan, S.G. Isaeva, S.L. Barsegyan, E.A. Zarova*
Approaches for prevention and management of menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment 119
- A.G. Kedrova, T.A. Greyan*
Mucins as a factor of carcinogenesis and a potential target for therapy of mucinous ovarian tumors 127

CLINICAL CASE

- A.S. Yamshchikova, B.E. Tkachenko, L.S. Mkrtychyan, V.A. Korotkov, L.I. Krikunova, V.N. Shitareva, V.O. Ripp, O.D. Ryabceva, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin*
Surgical treatment of recurrent endometrial cancer with a pelvic abscess: a clinical case 133
- A.B. Villert, O.A. Bondyreva, S.V. Vtorushin, L.A. Kolomiets, M.O. Ochirov, A.A. Maltseva, S.A. Villert*
Embryonic heritage: A unique case of Wolffian duct tumor in a 75-year-old female patient. Modern approaches to morphological diagnostics 139

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-14-20>

Оценка прогностического значения циркулирующих опухолевых клеток при раке молочной железы

А.В. Зюзюкина^{1,2}, В.И. Бородулина¹, О.С. Коловская^{1,3}, Г.С. Замай^{1,3}, Д.А. Кириченко¹, Т.Н. 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, 1б;

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

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

Цель исследования – мониторинг противоопухолевой терапии с помощью уровня циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в периферической крови больных раком молочной железы (РМЖ) с помощью аптамеров.

Материалы и методы. В исследование включены 34 больных РМЖ. Первичное определение содержания ЦОК выполнено перед оперативным лечением в 2017 г. Спустя 32 и 48 мес после оперативного вмешательства проведено повторное определение количества ЦОК и их производных с оценкой динамики заболевания. Детекцию ЦОК проводили в 3,5 мл крови больных РМЖ с помощью аффинного клеткам РМЖ аптамера MDA231, меченного флуоресцентным красителем Cy5, подсчет ЦОК в мазках образцов крови – с помощью флуоресцентной и сканирующей лазерной микроскопии.

Результаты. Интервал времени наблюдения за пациентками составил от 1 до 143 мес. У 7 (20,6 %) из 34 пациенток наступило прогрессирование заболевания. Медиана времени до рецидива заболевания составила 69 мес. Выявлена статистически значимая корреляционная обратная умеренная связь ($p < 0,05$) между возрастом и количеством ЦОК ($-0,39$). Кроме того, обнаружена статистически значимая корреляционная прямая средняя связь ($p < 0,05$) между индексом пролиферативной активности Ki-67 и количеством ЦОК (0,42). Статистически значимые отличия обнаружены между пациентками, разделенными на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ЦОК, по времени до наступления рецидива заболевания ($p = 0,015$). Медиана выживаемости и межквартильный размах у пациенток с ЦОК составили 68 (23–70) мес, а у пациенток без ЦОК – 76 (58–108) мес.

Выводы. Риск развития рецидива РМЖ при положительной детекции ЦОК составляет 28,6 %. Значение показателя абсолютного риска у больных РМЖ без ЦОК в периферической крови составило 5,9 %, значение показателя относительного риска – 4,857.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидив, мониторинг противоопухолевой терапии, циркулирующие опухолевые клетки

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Бородулина В.И., Коловская О.С. и др. Оценка прогностического значения циркулирующих опухолевых клеток при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4): 14–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-14-20>

Assessing the influence of circulating tumor cells on the prognosis of breast cancer

A.V. Zyuzukina^{1,2}, V.I. Borodulina¹, O.S. Kolovskaya^{1,3}, G.S. Zamay^{1,3}, D.A. Kirichenko¹, T.N. Zamay^{1,3}, A.S. Kichkaylo^{1,3}, R.A. Zukov^{1,2}

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

²Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A.I. Kryzhanovsky; 161-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

³Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 50 Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036, Russia

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

Aim. To monitor antitumor therapy using the level of circulating tumor cells (CTC) in the peripheral blood of breast cancer (BC) patients using aptamers.

Materials and methods. The study included 34 patients with BC. The primary determination of CTC content was performed before surgical treatment in 2017. 32 and 48 months after surgical treatment, the number of CTC and their derivatives was re-determined to assess the dynamics of the disease. Detection of CTC was carried out in 3.5 ml of blood from BC patients using the aptamer MDA231, which is affinity for BC cells and labeled with the fluorescent dye Cy5. Counting of CTC in smears of blood samples was performed using fluorescence and scanning laser microscopy.

Results. The observation period for patients ranged from 1 to 143 months. 7 (20.6 %) of 34 patients experienced disease progression. The median time to disease relapse was 69 months. A statistically significant inverse moderate correlation ($p < 0.05$) was revealed between age and the number of CTC (-0.39). A statistically significant direct average correlation ($p < 0.05$) between proliferative activity index Ki-67 and the number of CTC (0.42) was also found. Statistically significant differences were found between patients divided into two groups depending on the presence or absence of CTC in the time until the onset of disease relapse ($p = 0.015$). The median survival and interquartile range in patients with CTC was 68 (23–70) months, and in patients without CTC 76 (58–108) months.

Conclusion. The risk of developing BC relapse with positive detection of CTC is 28.6 %. The value of the absolute risk indicator in BC patients without CTC in the peripheral blood is 5.9 %. The value of the relative risk indicator is 4.857.

Keywords: breast cancer, relapse, monitoring of antitumor therapy, circulating tumor cells

For citation: Zyuzukina A.V., Borodulina V.I., Kolovskaya O.S. et al. Assessing the influence of circulating tumor cells on the prognosis of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):14–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-14-20>

Введение

В 2022 г. рак молочной железы (РМЖ) занял 2-е место в структуре онкологической заболеваемости. Зарегистрировано 2 296 840 новых случаев заболевания, при этом около 666 тыс. случаев связаны со смертельным исходом [1]. Примерно у 20–30 % пациентов с ранней стадией РМЖ заболевание прогрессирует с развитием метастатических форм [2]. У большинства пациентов прогрессирование РМЖ происходит в течение 12–24 мес [3]. Для диагностики рецидива РМЖ используются инструментальные методы исследования или определение онкомаркеров: ракового антигена (СА-15-3) и ракового эмбрионального антигена [4, 5].

Одним из важных агентов метастазирования являются циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), представляющие собой гетерогенную группу, в которую входят попадающие в кровоток в ходе развития злокачественного новообразования эпителиальные опухолевые клетки, мезенхимальные опухолевые клетки, клетки с гибридным эпителиально-мезенхимальным фенотипом, стволовые клетки и опухолевые микроэмболы [6]. ЦОК попадают в системный кровоток пассивным путем после разрушения базальной мембраны и активным путем с помощью эпителиально-мезенхимального перехода. Особенностью этих клеток является большой размер по сравнению с обычными клетками крови [7].

Несмотря на потенциальные преимущества использования ЦОК в качестве биомаркера злокачественного новообразования, их обнаружение в крови остается сложной задачей, поскольку их концентрация

в кровотоке чрезвычайно низка и у них отсутствуют уникальные для опухолевых клеток специфические маркеры, что ограничивает их использование в качестве диагностического инструмента. В настоящее время наиболее распространенным подходом к идентификации эпителиальных опухолевых клеток стало иммунофлуоресцентное окрашивание, при котором используются антитела против цитокератинов и ЕрСАМ, являющихся характерными белками эпителиальных клеток [8].

Альтернативой моноклональным антителам при идентификации ЦОК могут выступать аптамеры, представляющие собой фрагменты одноцепочечной РНК или ДНК, которые благодаря уникальной трехмерной конформации способны с высокой степенью аффинности и селективности связываться с функциональными группами своих биологических мишеней. По сравнению с естественными антителами аптамеры обладают рядом преимуществ, таких как стабильность, слабая иммуногенность. Их разрабатывают с помощью технологии, известной под названием SELEX (системная эволюция лигандов экспоненциальным обогащением), представляющей собой процесс последовательного выбора наиболее специфичного к мишени пула олигонуклеотидов из ДНК-библиотеки со случайными последовательностями [9]. В результате происходит постепенное обогащение олигонуклеотидов последовательностями с повышенным сродством к молекуле-мишени. Использование аптамеров упрощает процесс идентификации ЦОК в периферической крови онкологических больных. Определение количества ЦОК

в крови больных РМЖ с помощью аптамеров может позволить оценить риск рецидива или прогрессирования заболевания.

Цель исследования — мониторинг противоопухолевой терапии с помощью уровня ЦОК в периферической крови больных РМЖ с помощью аптамеров.

Материалы и методы

Исследование проводили в несколько этапов в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского. Первичное определение содержания ЦОК выполнено у 34 пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы до хирургического лечения при поступлении в отделение опухолей молочной железы в 2017 г. Возраст пациенток составил 35–79 лет, в среднем — 54 ± 12 лет. Неoadъювантную полихимиотерапию (антрациклины и таксаны) получили 4 (11,8 %) пациентки с различными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ и размером опухолевой ткани Т3–4. Адъювантную терапию получали большинство больных: 29 пациенткам проводили эндокринотерапию и в зависимости от менопаузального статуса назначали селективные модуляторы рецепторов эстрогенов или ингибиторы ароматазы III поколения, 6 пациенток получали анти-HER2-терапию, 2 больных — химиотерапию в монорежиме.

Для определения ЦОК использовали 3,5 мл крови. Выделение ЦОК проводили через 1,0–1,5 ч после сбора крови в вакутейнеры с гепарином. Для выделения и идентификации ЦОК использовали аптамер MDA231, конъюгированный с магнитными шариками, а затем окрашивали аптамером MDA231, меченным Cy5 [10]. Мазки с ЦОК фиксировали метанолом и окрашивали по методу Романовского–Гимзы. ЦОК подсчитывали на флуоресцентном микроскопе Axiostar PLUS (Carl Zeiss Group, Германия) и анализировали с помощью лазерной сканирующей микроскопии.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для оценки связи между признаками был выбран коэффициент корреляции Спирмена при $p < 0,05$. Определение различий между 2 группами пациенток по наличию или отсутствию ЦОК проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Для оценки влияния количества ЦОК на прогноз заболевания использовали двусторонний точный критерий Фишера. Анализ времени до прогрессирования заболевания проводили с помощью кривой Каплана–Мейера.

Абсолютный риск экспонированной группы вычисляли по формуле:

$$AP_{\text{Э}} = \frac{a}{a + b},$$

где $AP_{\text{Э}}$ — абсолютный риск экспонированной группы, a — число лиц, находящихся под влиянием фактора и имеющих исход (заболевание), b — число лиц, находящихся под влиянием фактора и не имеющих исход (заболевание).

Абсолютный риск неэкспонированной группы вычисляли по формуле:

$$AP_{\text{н}} = \frac{c}{c + d},$$

где $AP_{\text{н}}$ — абсолютный риск неэкспонированной группы, c — число лиц, не находящихся под влиянием фактора и имеющих исход (заболевание), d — число лиц, не находящихся под влиянием фактора и не имеющих исход (заболевание).

Относительный риск рецидивирования заболевания рассчитывали по формуле:

$$OP = \frac{AP_{\text{Э}}}{AP_{\text{н}}}.$$

Результаты

Специфичность аптамера MDA231 к клиническим образцам РМЖ оценивали с помощью проточной цитометрии, лазерного сканирования и флуоресцентной микроскопии. Показано, что аптамер MDA231 дозозависимым образом связывается с клетками, выделенными из края опухоли отдаленных тканей и метастазов в лимфатические узлы, взятых после операций. Константа диссоциации ($K_d = 39$ нМ) для аптамера MDA231 была одинаковой для пациентов с трижды негативным и люминальным А РМЖ, что свидетельствовало о том, что аптамер MDA231 специфичен к этим молекулярно-клеточным типам РМЖ. Для дальнейших анализов использовали MDA231 в концентрации 70 нМ. Аптамер MDA231 не связывался со здоровой эпителиальной клеточной линией MCF10A, первичными культурами клеток, полученными из здорового эпителия легких, глиальной опухоли головного мозга, рака легких, но связывался с клеточными линиями РМЖ MCF7, MDA-MB-231, MDA453. Вторичная и третичная структуры аптамера MDA231 описаны в статье O.S. Kolovskaya и соавт. [10]. Циркулирующая опухолевая клетка, выделенная из периферической крови больной РМЖ, представлена на рис. 1.

Количество ЦОК в периферической крови больных РМЖ до операции значительно варьировало и в среднем составляло 40–50 клеток. Спустя 32 и 48 мес после первичного определения ЦОК у этих пациенток проводили повторные заборы крови с целью определения количества ЦОК и оценки динамики заболевания. Обнаружено, что в течение первых 32 мес наблюдения клинический рецидив заболевания был диагностирован у 7 пациенток, при этом были выявлены метастазы в легкие, головной мозг, печень, кости и послеоперационный рубец. Две пациентки умерли через

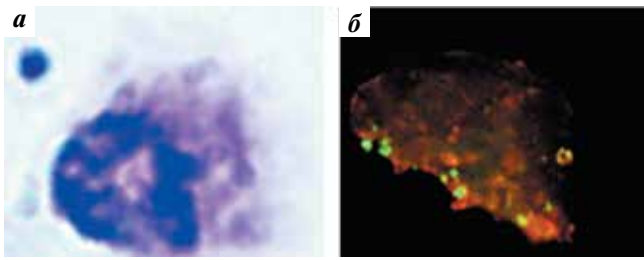


Рис. 1. Циркулирующая опухолевая клетка, выделенная из периферической крови больной раком молочной железы: а — окрашенная по Романовскому–Гимзе; б — окрашенная меченым Cy5 аптамером MDA231 (красный цвет) и меченым FITC антителом к цитокератину (зеленый цвет)

Fig. 1. Circulating tumor cell isolated from the peripheral blood of a breast cancer patient: a — stained with Romanowsky–Giemsa stain; б — stained with Cy5-labeled aptamer MDA231 (red color) and FITC-labeled antibody to cytokeratin (green color)

16 и 40 мес после оперативной терапии от основного заболевания.

Время наблюдения за пациентками составило 1–143 мес. У 7 (20,6 %) из 34 пациенток наступило прогрессирование заболевания. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 69 мес. Сводные данные исследуемой группы больных РМЖ представлены в табл. 1.

С целью определения прогностической значимости ЦОК была проведена оценка связи между количеством ЦОК и различными признаками. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы
Table 1. General characteristics of the study group

Критерий Criterion	Число пациен- ток, n Number of patients, n	Доля пациен- тов, % Proportion of patients, %
Возраст: Age:		
до 45 лет up to 45 years	8	23,5
после 45 лет after 45 years	26	76,5
Стадия: Stage:		
I	7	20,6
II	20	58,8
III	7	20,6
Размер опухолевого узла: Size of tumor node:		
T1	16	47,1
T2	9	26,5
T3	6	17,6
T4	3	8,8

Распространенность метастазов в регионарных лимфатических узлах: Prevalence of metastases in regional lymph nodes:		
N0	17	50,0
N1	14	41,2
N2	2	5,9
N3	1	2,9
Молекулярно-биологический подтип: Molecular biological subtype:		
HR+ HER2–	25	73,5
HR+ HER2+	4	11,8
HR– HER2–	3	8,8
HR– HER2+	2	5,9
Индекс пролиферативной активности Ki-67: Proliferative activity index Ki-67:		
низкий (<20 %) low (<20 %)	2	5,9
средний (20–30 %) average (20–30 %)	8	23,5
высокий (>30 %) high (>30 %)	24	70,6
Неоадьювантная терапия: Neoadjuvant therapy:		
проводилась was conducted	4	71,4
не проводилась was not conducted	30	28,6
Рецидив заболевания (июль 2023): Relapse of the disease (July, 2023):		
да yes	7	20,6
нет no	27	79,4
Положительная детекция циркулирующих опухолевых клеток перед операцией: Positive detection of circulating tumor cells before surgery:		
да yes	31	91,2
нет no	3	8,8
Положительная детекция циркулирующих опухолевых клеток спустя 32 мес: Positive detection of circulating tumor cells after 32 months:		
да yes	5	14,7
нет no	29	85,3
Положительная детекция циркулирующих опухолевых клеток спустя 48 мес: Positive detection of circulating tumor cells after 48 months:		
да yes	3	8,8
нет no	31	91,2

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа

Table 2. Results of correlation analysis

Показатель Parameter	Возраст Age	Количество циркулирующих опухолевых клеток Number of circulating tumor cells	Ki-67
Возраст Age	1,00	-0,39	-0,09
Количество циркулирующих опухолевых клеток Number of circulating tumor cells	-0,39	1,00	0,42
Ki-67	-0,09	0,42	1,0

Выявлена статистически значимая корреляционная обратная умеренная связь ($p < 0,05$) между возрастом и количеством ЦОК ($-0,39$). Кроме того, обнаружена статистически значимая корреляционная прямая средняя связь ($p < 0,05$) между индексом пролиферативной активности Ki-67 и количеством ЦОК ($0,42$).

Не обнаружено различий между пациентками в зависимости от статуса эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) ($p = 0,61$), параметров опухолевого узла (T) ($p = 0,77$) и числового значения показателя N ($p = 0,84$).

Статистически значимые различия обнаружены между пациентками, разделенными на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ЦОК, по показателю «число месяцев до наступления рецидива заболевания» ($p = 0,015$). Оценка результатов сравнения проведена по значению 3 критериев: Гехана–Вилкоксона ($0,06154$), Кокса–Мантела ($0,02092$) и лог-рангового ($0,02904$).

Для визуальной оценки различий в выживаемости без рецидива построен график кривых Каплана–Мейера для пациенток с наличием ЦОК и без ЦОК. Результаты сравнения в подгруппах представлены на рис. 2. Медиана выживаемости и межквартильный размах у пациенток с ЦОК составили 68 (23–70) мес, а у пациенток без ЦОК – 76 (58–108) мес.

Выявлены статистически значимые различия во времени наступления рецидива заболевания у пациенток с наличием ЦОК и без ЦОК по прошествии 32 мес после хирургического лечения ($p = 0,02414$) и отсутствие различий спустя 48 мес после операции ($p = 0,07607$).

В результате проведенного статистического анализа определено прогностическое значение ЦОК в периферической крови больных РМЖ. Абсолютный риск

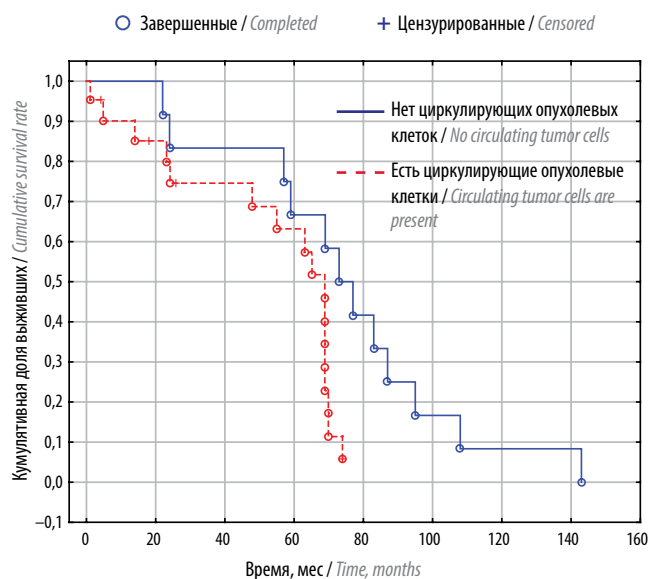


Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости Каплана–Мейера

Fig. 2. Kaplan–Meier relapse-free survival curves

развития рецидива заболевания у ЦОК-положительных пациенток составляет 28,6 %, а у больных без ЦОК – 5,9 %. Значение показателя относительно го риска – 4,857.

Обсуждение

Стандартная диагностика и мониторинг динамики заболевания РМЖ используют биопсию тканей. Выявление биомаркеров в плазме крови – один из предпочтительных подходов к диагностике РМЖ. В настоящее время CellSearch® является единственным одобренным методом, который можно использовать для мониторинга пациентов с РМЖ, раком предстательной железы и колоректальным раком. Его выделение основано на антителах к молекулам адгезии эпителиальных клеток (EpCAM) для положительного захвата опухолевых клеток эпителиального происхождения. Однако данный метод не позволяет обнаружить мезенхимальный фенотип клеток [8].

F. Li и соавт. в своем исследовании выявили статистически значимую разницу в общей выживаемости ЦОК-отрицательных и ЦОК-положительных пациентов (медиана общей выживаемости 49,8 мес против 26,9 мес). После 4 нед лечения, когда уровень ЦОК снизился более чем на 50 %, отмечалась значимая разница в выживаемости между 2 группами (40,1 мес против 25,8 мес; отношение рисков 0,588; 95 % доверительный интервал 0,350–0,933) [11].

J. Sparano и соавт. провели определение ЦОК примерно через 5 лет после установления диагноза у 547 пациенток и обнаружили ЦОК у 8 (4,1 %) из 193 пациенток с гормоннезависимым РМЖ, поздний рецидив был зарегистрирован у 1 пациентки. Еще 1 пациентка с рецидивом была ЦОК-отрицательной. Среди пациенток

с гормонозависимым РМЖ (всего 353) ЦОК обнаружены у 18 (5,1 %), у 23 (6,5 %) из них был клинический рецидив. У 7 (30,4 %) из 23 пациенток ЦОК были обнаружены в среднем за 2,8 года до клинического рецидива. Частота рецидивов составила 21,4 % (7 рецидивов на 32,7 человеко-года) в ЦОК-положительной группе против 2,0 % (16 рецидивов на 796,3 человеко-года) в ЦОК-отрицательной группе [12].

В зарубежной литературе описаны результаты исследований с ДНК- или РНК-аптамерами, выбранными для целых клеток или тканей без предварительного знания цели, которые могут быть использованы для открытия новых биомаркеров [13]. Представлены аптамеры к таким белковым биомаркерам РМЖ, как HER2 [14], CA-15-3 [15].

В нашем исследовании мы использовали РНК-аптамер MDA231, отобранный против клеточной линии MDA-MB-231, происходящей из злокачественного трижды негативного РМЖ. Этот аптамер демонстрирует чувствительность к онкогенным белкам на опухлевых клетках [10].

В ходе проведенного исследования выявлены корреляционные связи между количеством ЦОК и возрастом, а также показателем Ki-67. Дополнительно проведена оценка влияния ЦОК на характер течения РМЖ. В результате корреляционного анализа установлено уменьшение количества ЦОК с увеличением возраста больных ($p < 0,05$), а также увеличение количества ЦОК у пациенток с высокими показателями Ki-67 ($p < 0,05$). Обнаруженные связи могут быть обусловлены молекулярно-биологическими особенностями опухолевой ткани. С увеличением возраста больных РМЖ растет количество гормон-положительных опухолей с низкими показателями Ki-67, которые менее агрес-

сивны по сравнению с другими суррогатными подтипами. Выявлены статистически значимые различия в выживаемости без рецидива у больных РМЖ с ЦОК и без ЦОК в периферической крови. Медиана выживаемости без рецидива у пациенток с ЦОК составила 68 мес, а у пациентов без ЦОК — 76 мес. В результате определен абсолютный риск рецидива заболевания у больных с положительной детекцией ЦОК, который равен 28,6 %. Следовательно, не у всех пациентов с ЦОК в периферической крови развивается рецидив заболевания, и наоборот (при отсутствии ЦОК абсолютный риск рецидива заболевания составил 5,9 %). Полученные результаты требуют дальнейшего наблюдения за пациентами и продолжения исследования.

Проведенное исследование показывает возможность использования жидкостной биопсии, а именно определения ЦОК в периферической крови, которая является одним из малоинвазивных методов диагностики. Количественное определение ЦОК в периферической крови может быть использовано для прогнозирования риска развития рецидива заболевания.

Выводы

В нашем исследовании установлены корреляционные связи между количеством ЦОК и возрастом, а также показателем Ki-67. Определен абсолютный риск развития рецидива заболевания при положительной детекции ЦОК, который составляет 28,6 %, а у больных без ЦОК в периферической крови — 5,9 %. Значение показателя относительного риска — 4,857. Необходимо продолжить исследование с целью разработки метода прогнозирования течения заболевания у больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Breast. Globocan 2022. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>.
2. Cardoso F., Kataja V., Tjan-Heijnen V. Breast Cancer. Essentials for Clinicians. ESMO Press, 2019.
3. Pagani O., Senkus E., Wood W. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst 2010;102(7):456–63. DOI: 10.1093/jnci/djq029
4. Molina R., Barak V., van Dalen A. et al. Tumor markers in breast cancer – European Group on Tumor Markers recommendations. Tumour Biol 2005;26(6):281–93. DOI: 10.1159/000089260
5. Wang W., Xu X., Tian B. et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. Clin Chim Acta 2017;470:51–5. DOI: 10.1016/j.cca.2017.04.023
6. Ковалев А.А., Грудинская Т.А., Кузнецова Т.П. и др. Гетерогенность циркулирующих опухолевых клеток. Онкология 2012;14(2):126–9. Kovalev A.A., Grudinskaya T.A., Kuznetsova T.P. et al. Heterogeneity of circulating tumor cells. Onkologiya = Oncology 2012;14(2):126–9. (In Russ.).
7. Vona G., Sabile A., Louha M. et al. Isolation by size of epithelial tumor cells: A new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. Am J Pathol 2000;156(1):57–63.
8. Lozar T., Jesenko T., Kloboves Prevodnik V. et al. Preclinical and clinical evaluation of magnetic-activated cell separation technology for CTC isolation in breast cancer. Front Oncol 2020;10:554554. DOI: 10.3389/fonc.2020.554554
9. Ellington A.D., Szostak J.W. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. Nature 1990;346(6287):818–22. DOI: 10.1038/346618a0

10. Kolovskaya O.S., Zyuzukina A.V., Dassi J.P. et al. Monitoring of breast cancer progression via aptamer-based detection of circulating tumor cells in clinical blood samples. *Front Mol Biosci* 2023;10:1184285. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1184285
11. Li F., Li J., Yuan Y. et al. A real-world comparison of circulating tumor cells in breast cancer from China: Novel device, CTC counts and its overall survival. *Heliyon* 2024;10(7):e29217. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29217
12. Sparano J., O'Neill A., Alpaugh K. et al. Association of circulating tumor cells with late recurrence of estrogen receptor-positive breast cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1700–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2574
13. Zamay G.S., Kolovskaya O.S., Zamay T.N. et al. Aptamers selected to postoperative lung adenocarcinoma detect circulating tumor cells in human blood. *Mol Ther* 2015;23:1486–96. DOI: 10.1038/mt.2015.108
14. Liu Z., Duan J.-H., Song Y.-M. et al. Novel HER2 aptamer selectively delivers cytotoxic drug to HER2-positive breast cancer cells *in vitro*. *J Transl Med* 2012;10:148. DOI: 10.1186/1479-5876-10-148
15. Agnihotri N.P., Dubey S., Bhide M. Design and characterization of DNA aptamer for breast tumor marker by an advantageous method. *IJIRSET* 2014;3:16642–8. DOI: 10.15680/IJIRSET.2014.0310030

Вклад авторов

А.В. Зюзюкина: набор материала, написание статьи;
 В.А. Бородулина, Д.А. Кириченко, Г.С. Замай: набор материала;
 О.С. Коловская: анализ полученных данных;
 Т.Н. Замай: написание статьи;
 А.С. Кичкайло: разработка дизайна исследования;
 Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, коррекция текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Zyuzukina: data collection, article writing;
 V.A. Borodulina, D.A. Kirichenko, G.S. Zamay: data collection;
 O.S. Kolovskaya: data analysis;
 T.N. Zamay: article writing;
 A.S. Kichkaylo: study design development;
 R.A. Zukov: study design development, article text correction.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Зюзюкина / A.V. Zyuzukina: <https://orcid.org/0000-0002-6758-4800>
 Т.Н. Замай / T.N. Zamay: <https://orcid.org/0000-0002-7493-8742>
 А.С. Кичкайло / A.S. Kichkaylo: <https://orcid.org/0000-0003-1054-4629>
 Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственное задание REYC-2023-0012).

Funding. The study was conducted with the support of the Ministry of Health of Russia (state assignment REYC-2023-0012).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-21-32>

Малоинвазивные чрескожные хирургические технологии (лазерная абляция и склеротерапия) в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез с преобладанием кистозного компонента: непосредственные и отдаленные результаты

Р.М. Шабаетв¹, И.В. Колядина^{1,2}, Д.А. Благовестнов¹, П.М. Староконь³, О.А. Александров⁴

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

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

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

⁴Московский 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: Рамис Маратович Шабаетв kampramis@mail.ru

Введение. Доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ) являются наиболее распространенной мультидисциплинарной проблемой у женщин во всем мире; хирургическое лечение позволяет удалить всю зону патологически измененной ткани и провести полноценное морфологическое исследование. При этом секторальная резекция молочной железы приводит к избыточной травматизации тканей, увеличению риска развития послеоперационных осложнений и эстетическим дефектам. Изучение возможностей малоинвазивных хирургических технологий (лазерной абляции и склеротерапии) в лечении кист молочных желез как эффективной альтернативы традиционному хирургическому лечению представляется актуальной задачей.

Цель исследования – оценка эффективности лечения и качества жизни пациенток с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента, перенесших малоинвазивные чрескожные технологии и секторальную резекцию молочной железы.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включена 471 женщина с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента. В зависимости от перенесенного хирургического лечения пациентки разделены на группы: 1) секторальной резекции ($n = 155$ (32,9 %)); 2) чрескожной лазерной абляции под ультразвуковой навигацией ($n = 152$ (32,3 %)); 3) чрескожной склеротерапии 1 % раствором тетрадецилсульфата натрия под ультразвуковой навигацией ($n = 164$ (34,8 %)). В каждой из групп были оценены непосредственные результаты лечения кист молочных желез, длительность хирургического лечения и пребывания пациентки в стационаре, частота и интенсивность развития ранних послеоперационных осложнений, интенсивность боли в раннем послеоперационном периоде, а также эстетические результаты спустя 24 мес и качество жизни (КЖ) пациенток после различного объема операций.

Результаты. Показано значимое преимущество малоинвазивных чрескожных технологий лечения кист молочных желез по сравнению с секторальной резекцией по меньшей длительности операций и времени пребывания пациентки в стационаре, $p < 0,01$. Лучшие эстетические результаты и стойкий результат (отсутствие рецидива кист) спустя 24 мес также отмечены у женщин после лазерной абляции и склеротерапии, $p < 0,01$. Выполнение малоинвазивных чрескожных технологий имело низкий болевой порог, что не требовало назначения нестероидных противовоспалительных средств, в отличие от традиционной секторальной резекции, $p < 0,01$. Наличие ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента отражалось на снижении КЖ у всех пациенток перед началом лечения, а выполнение любого объема операций (как малоинвазивного, так и классического) имело положительное влияние на показатели КЖ в отдаленном периоде. При этом наиболее значительное повышение показателей КЖ отмечено в группах лазерной абляции и склеротерапии по сравнению с секторальной резекцией молочной железы, $p < 0,01$.

Выводы. Малоинвазивные чрескожные методы хирургического лечения (лазерная абляция и склеротерапия) при ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента являются высокоэффективными современными технологиями,

позволяющими снизить степень хирургической агрессии, получить высокие эстетические результаты и повысить КЖ пациенток.

Ключевые слова: доброкачественное заболевание молочных желез, киста молочной железы, малоинвазивная хирургическая технология, лазерная абляция, склерозирование кист, качество жизни

Для цитирования: Шабает Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А. и др. Малоинвазивные чрескожные хирургические технологии (лазерная абляция и склеротерапия) в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез с преобладанием кистозного компонента: непосредственные и отдаленные результаты. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):21–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-21-32>

Minimally invasive percutaneous surgical methods (laser ablation and sclerotherapy) in the treatment of benign breast disease with a prevailing cystic component: short-term and long-term outcomes

R.M. Shabaev¹, I.V. Kolyadina^{1,2}, D.A. Blagovestnov¹, P.M. Starokon³, O.A. Aleksandrov⁴

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

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

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

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Ramis Maratovich Shabaev kampramis@mail.ru

Background. Benign breast disease (BBD) is the most common multidisciplinary problem in women globally. Surgery enables complete removal of the pathological tissue and its morphological assessment. However, breast sectoral resection causes excessive injury, increases the risk of postoperative complications, and might result in aesthetic defects. The capacity of minimally invasive surgeries, such as laser ablation and sclerotherapy, for treating breast cysts should be thoroughly analyzed since these methods might provide a highly effective alternative to conventional surgical strategies.

Aim. To evaluate treatment efficacy and quality of life in BBD patients with a prevailing cystic component who underwent minimally invasive percutaneous surgeries and sectoral breast resection.

Materials and methods. This retrospective study included 471 BBD patients with a prevailing cystic component. Women were divided into three groups depending on the surgery type: 1) sectoral resection ($n = 155$ (32.9 %)); 2) ultrasound-guided percutaneous laser ablation ($n = 152$ (32.3 %)); 3) ultrasound-guided percutaneous sclerotherapy with 1 % solution of sodium tetradecyl sulfate ($n = 164$ (34.8 %)). In each group, we evaluated short-term surgery outcomes, surgery duration, length of hospital stay, incidence and severity of early postoperative complications, pain intensity in the early postoperative period, and aesthetic results and quality of life 24 months postoperatively.

Results. We observed a significant advantage of minimally invasive percutaneous surgeries over sectoral resection as they were faster and required shorter in-hospital stay ($p < 0.01$). Better aesthetic results and stable results (no recurrent cysts) 24 months postoperatively were observed in patients after laser ablation and sclerotherapy rather than after sectoral resection ($p < 0.01$). Minimally invasive percutaneous surgeries caused less pain than sectoral resection and, therefore, these patients didn't need nonsteroidal anti-inflammatory drugs ($p < 0.01$). BBD with a prevailing cystic component resulted in a reduced quality of life in all patients before treatment. All types of surgery (both minimally invasive and conventional) had a positive effect on the quality of life in the long-term perspective. The improvement of the quality of life was more pronounced in patients after laser ablation and sclerotherapy than in those after sectoral resection ($p < 0.01$).

Conclusion. Minimally invasive percutaneous surgical methods (laser ablation and sclerotherapy) were highly effective in BBD patients with a prevailing cystic component. They reduced injury, ensured good aesthetic results, and increased patients' quality of life.

Keywords: benign breast disease, breast cyst, minimally invasive surgery, laser ablation, cyst sclerotherapy, quality of life

For citation: Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A. et al. Minimally invasive percutaneous surgical methods (laser ablation and sclerotherapy) in the treatment of benign breast disease with a prevailing cystic component: short-term and long-term outcomes. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):21–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-21-32>

Введение

Доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ) являются наиболее распространенной мультидисциплинарной проблемой у женщин во всем мире. Помимо клинических симптомов, значимо ухудшающих качество жизни (КЖ) женщин, наличие пролиферативных форм ДЗМЖ увеличивает риск развития рака молочной железы в 2–4 раза, а при наличии атипических изменений – в 4–10 раз [1–3]. Хирургическое лечение (секторальная резекция молочной железы) является наиболее распространенным радикальным методом лечения ДЗМЖ, позволяющим удалить всю зону патологически измененной ткани и провести полноценное морфологическое исследование [4–6]. Несмотря на относительную простоту выполнения данного хирургического вмешательства, секторальная резекция имеет ряд недостатков, таких как травматизация тканей молочной железы, необходимость госпитализации и общей анестезии, образование послеоперационных сером и эстетических дефектов молочной железы (деформация, асимметрия и видимые рубцы), что нередко приводит к нарушению психоэмоционального состояния и снижению КЖ пациенток [7, 8]. Более того, выполнение секторальной резекции чревато появлением послеоперационных болей, нарушением функции протоковой системы и потерей лактационной функции органа, что актуализировало поиск альтернативных малоинвазивных технологий для эффективного лечения ДЗМЖ [9].

Во всем мире на смену традиционным методам оперативного лечения приходят высокоэффективные ресурсосберегающие медицинские технологии с использованием цифровой интервенционной радиологии, благодаря чему появилась возможность одновременно выполнять диагностические и лечебные задачи у пациенток с узловыми формами ДЗМЖ [10, 11]. Малоинвазивные чрескожные технологии позволяют проводить высокоточную дифференциальную диагностику новообразований и максимально щадящее хирургическое лечение пациенток с ДЗМЖ, сохраняющее функции репродуктивного органа и высокое КЖ пациенток [12, 13]. В связи с этим нами было принято решение выполнить анализ эффективности малоинвазивных методов хирургического лечения в сравнении с классическими хирургическими подходами у пациенток с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента.

Цель исследования – оценка эффективности лечения и КЖ пациенток с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента, перенесших малоинвазивные чрескожные технологии и секторальную резекцию молочной железы.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование была включена 471 женщина, находившаяся на лечении с 2013

по 2023 г. по поводу ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента. В зависимости от варианта лечения кист молочной железы пациентки были разделены на 3 группы: группа I – 155 (32,9 %) пациенток, перенесших секторальную резекцию одной или сразу обеих молочных желез; группа II – 152 (32,3 %) пациентки, перенесшие под ультразвуковой навигацией чрескожную лазерную абляцию кист с использованием гольмиевого лазера; группа III – 164 (34,8 %) пациентки, которым проведена склеротерапия кист 1 % раствором тетрадецилсульфата натрия под ультразвуковой навигацией.

Диагноз ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента был установлен на основании клинического осмотра, сбора анамнестических данных, анализа клинических проявлений, данных инструментальных методов исследования (маммографии и ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии молочных желез с контрастированием – по показаниям), а также результата цитологического исследования материала, полученного при тонкоигольной пункционной биопсии с аспирацией содержимого полости кист.

Показаниями к хирургическому лечению ДЗМЖ являлись кисты молочных желез с пролиферацией эпителия, размер кисты >2 см, рецидив кисты после ее опорожнения, а также наличие пристеночного компонента в кисте или подозрительных кальцинатов в проекции новообразований молочной железы.

В группе I пациенткам ($n = 155$) выполнена секторальная резекция молочной железы, а именно удаление единым блоком фрагмента железистой ткани с кистой/кистами в пределах здоровых тканей молочной железы.

В группах II и III применялись малоинвазивные чрескожные хирургические технологии, критериями отбора для проведения которых являлись кисты молочной железы с отсутствием ответа на консервативную терапию в течение 1 года, рецидив кисты после ее опорожнения, множественные кисты молочной железы с тенденцией к увеличению количества и размеров в течение 6 мес, кисты размером >2 см, желание пациенток не иметь косметический дефект в виде послеоперационного рубца на молочной железе, а также боязнь общей анестезии.

Лечение ДЗМЖ в группе II ($n = 152$) проводилось с помощью лазерной абляции – коагуляции полости кисты с применением гольмиевого лазера, для выполнения данной задачи была разработана и внедрена оригинальная методика (заявка на изобретение № 2020143413/14 (081019) от 25.12.2022 «Способ малоинвазивного хирургического лечения кисты молочной железы» в Федеральном институте промышленной собственности РФ).

Хирургическое лечение с использованием гольмиевого лазера Versa Puls Power Suite проводилось в условиях

операционной под местной анестезией. Под ультразвуковой навигацией в полость кисты вводили иглы-проводники размером 14G, число игл было равно количеству зон лазерного воздействия. После расположения игл-проводников выполнялась поэтапная (через канал каждой иглы) лазерная абляция всех стенок кисты гольмиевым лазером с длиной волны 2,1 мкм, энергией импульса 0,5 Дж, частотой 10 Гц, мощностью излучения 5 Вт, при этом аспирацию содержимого полости кисты перед введением световода осуществляли до неполного опорожнения кисты и спадания ее



Рис. 1. Киста молочной железы перед проведением лазерной коагуляции – абляции. Определение расположения кисты в молочной железе под ультразвуковой навигацией

Fig. 1. Breast cyst before laser coagulation – ablation. The cyst location is identified using ultrasound

стенок. После выполнения процедуры и извлечения световода из канала последней иглы-проводника на 2 ч накладывалась давящая повязка на рану.

Подготовка к хирургическому лечению в группе II включала: 1) обработку операционного поля спиртовым раствором антисептика и определение топографии кисты или кист в молочной железе (рис. 1); 2) местную анестезию 0,5 % раствором новокаина в объеме 5,0–15,0 мл в зависимости от объема и проекции расположения кисты или кист; 3) пункцию и забор жидкостного компонента кисты до ее неполного опорожнения.

Для выполнения следующего этапа на световод нашивалась пункционная игла и вводилась в полость кисты на расстояние до 1,0 см от края иглы (рис. 2), обработка стенок кисты лазером под контролем ультразвукового аппарата длилась от 3 до 10 мин в зависимости от объема кисты со сменой положения иглы со световодом в пространстве (рис. 3). Критерием эффективной обработки было появление линейного рубца в зоне расположения кисты (рис. 4, 5). После удаления иглы со световодом проводилось контрольное ультразвуковое исследование и накладывалась давящая асептическая повязка на место пункции.

Данный способ лечения у 24 (15,5 %) пациенток использовался в условиях стационара, у 131 (84,5 %) – в амбулаторном режиме, что позволило снизить экономические затраты на лечение пациенток по расходному материалу, энергозатратам, числу койко-дней, времени операции и затратам человеческого ресурса.

В группе III ($n = 164$) лечение кист молочной железы проводилось малоинвазивным способом



Рис. 2. Пункционная игла надета на световод гольмиевого лазера Versa Puls Power Suite

Fig. 2. Puncture needle on the top of the Versa Puls Power Suite holmium laser fiber

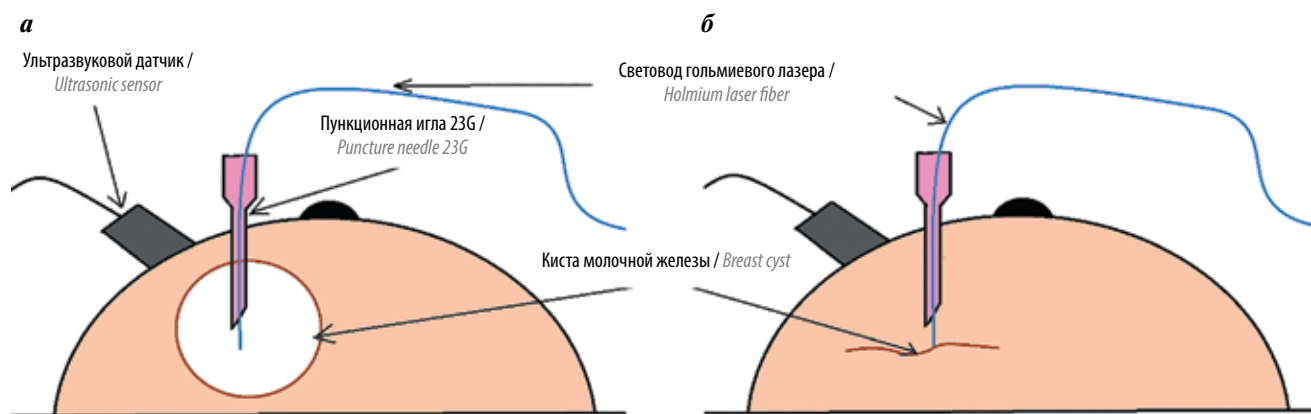


Рис. 3. Схема лазерной абляции кисты молочной железы: а – до лазерной абляции кисты под ультразвуковой навигацией; световод гольмиевого лазера в просвете кисты молочной железы; б – после лазерной абляции кисты под ультразвуковой навигацией; линейный рубец в зоне абляции кисты молочной железы

Fig. 3. Scheme of breast cyst laser ablation: а – before ultrasound-guided laser ablation; the holmium laser fiber is in the lumen of the cyst; б – after ultrasound-guided laser ablation; linear scar is visualized in the area of breast cyst ablation

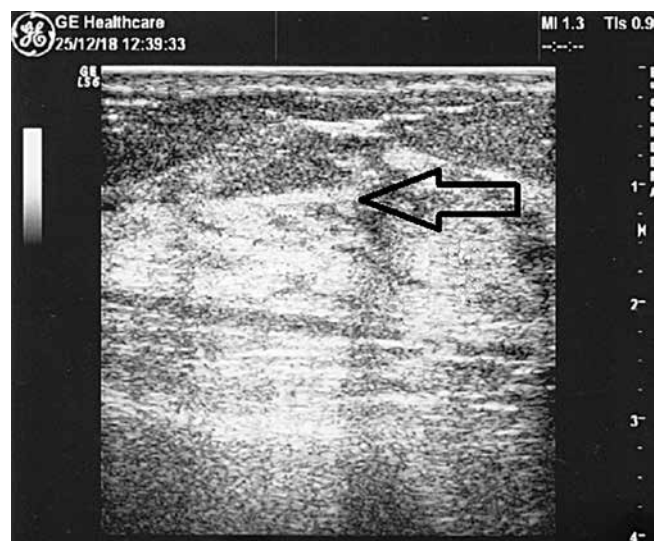


Рис. 4. Киста молочной железы после проведенной лазерной абляции под ультразвуковой навигацией; появление линейного рубца (указан стрелкой)

Fig. 4. Breast cyst after ultrasound-guided laser ablation; emergence of a linear scar (arrow)

с использованием чрескожной склеротерапии под ультразвуковой навигацией 1 % раствором тетрадецилсульфата натрия под ультразвуковой навигацией. Данный метод лечения кист молочной железы нами впервые разработан и запатентован как «Способ хирургического лечения кист молочной железы» [14]. Целью чрескожного пункционного склерозирования кисты молочной железы является превращение истинной кисты в ложную, лишённую эпителиальной выстилки, что ведет к быстрому закрытию, рубцеванию остаточной полости, ее склеиванию и прекращению накопления жидкости, что дает преимущество методу

для одновременного лечения многокамерных и рецидивирующих кист молочных желез.

Склерозирование кист осуществляли следующим образом: в условиях операционной или процедурного кабинета после обработки операционного поля растворами антисептиков и определения топографии кисты под ультразвуковым контролем выполнялась ее пункция иглой 18–26G. После проведения аспирации содержимого кисты, не извлекая иглы, в полость опорожненной кисты вводили склерозирующее вещество – 1 % раствора тетрадецилсульфата натрия. Доза вводимого склерозирующего вещества зависела от размера кисты: при размере до 20 мм вводилось 0,25 мл указанного препарата, в кисту размером от 21 до 30 мм – 0,5 мл препарата, в кисту размером >30 мм – 1,0 мл препарата. После удаления иглы накладывалась стерильная давящая повязка на сутки (рис. 6, 7).

Во избежание передозировки склерозирующего раствора за 1 сеанс склерозировали не более 6 кист. Критерием эффективного склерозирования кисты было появление на мониторе ультразвукового аппарата белой линии, свидетельствующей о склерозировании кисты молочной железы (рис. 8).

В группе III лечение кист выполнено в стационаре у 51 (31 %) пациентки, в амбулаторных условиях – у 113 (79,8 %). Данный способ лечения кист внедрен в лечебно-профилактическое отделение с 2018 г., что подтверждено актом внедрения – рационализаторским предложением от 29.05.2017 № 632 «Способ склерозирования кистозных образований молочных желез 1 % раствором натрия тетрадецилсульфата».

В каждой из групп были оценены непосредственные результаты лечения кист молочных желез, длительность хирургического лечения и пребывания пациентки в стационаре, частота развития и интенсивность ранних послеоперационных осложнений, интенсивность боли



Рис. 5. Процедура лазерной абляции кисты молочной железы: а – киста молочной железы размером 2,73 × 2,55 см; б – пункционная игла 23G (указана стрелкой) в просвете кисты молочной железы; в – линейный рубец после лазерной абляции кисты молочной железы (указан стрелкой)

Fig. 5. Laser ablation of a breast cyst: а – a 2.73 × 2.55 cm breast cyst; б – an ultrasound-guided G23 needle (arrow) in the lumen of the breast cyst; в – linear scar after laser ablation of the cyst (arrow)

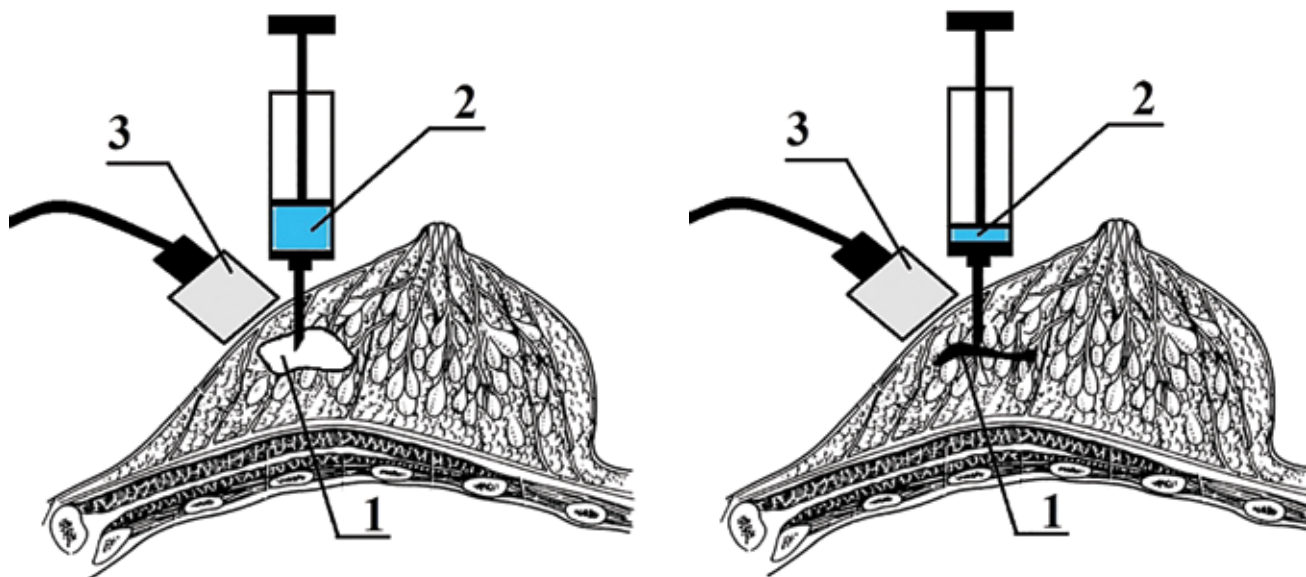


Рис. 6. Схематическое изображение склеротерапии под ультразвуковой навигацией с 1 % раствором тетрадецилсульфата натрия: 1 – киста молочной железы (опорожнена); 2 – шприц со склерозирующим раствором; 3 – ультразвуковой датчик

Fig. 6. Scheme of ultrasound-guided sclerotherapy with 1 % solution of sodium tetradecyl sulfate: 1 – breast cyst (emptied); 2 – syringe with a sclerosant agent; 3 – ultrasonic sensor

в раннем послеоперационном периоде, а также эстетические результаты спустя 24 мес и КЖ пациенток после различного объема операций.

Для оценки интенсивности боли после операции была использована визуально-аналоговая шкала, согласно которой интенсивность болевого синдрома оценивалась от 0 до 100 %. Каждой женщине по завершении хирургического лечения в течение первых 3 ч с момента окончания операции было предложено самостоятельно отметить на неградуированной линии длиной 10,0 см точку, соответствующую интенсивности ее болевых ощущений после проведения той или иной операции (секторальной резекции молочной железы, лазерной абляции – коагуляции молочной железы, склерозирования молочной железы). Левая граница

линии (линейки) соответствовала определению «боли нет», правая граница линии – «нестерпимая боль». С помощью линейки измерялось расстояние от «боли нет» до точки, отмеченной пациенткой. Степень интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале: нет боли – 0; слабая боль – до 40 % (до 4,0 см); умеренная – 40–70 % (4,0–7,0 см); сильная – более 70 % (>7,0 см), нестерпимая – 100 % (10,0 см). Интенсивность боли >5 баллов вне зависимости от причин последней приводит к значимому снижению показателя КЖ.

Оценка КЖ была проведена через 2 года после операции с применением опросника MOS SF-36 (русскоязычная версия). Опросник MOS SF-36 содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий КЖ. Все

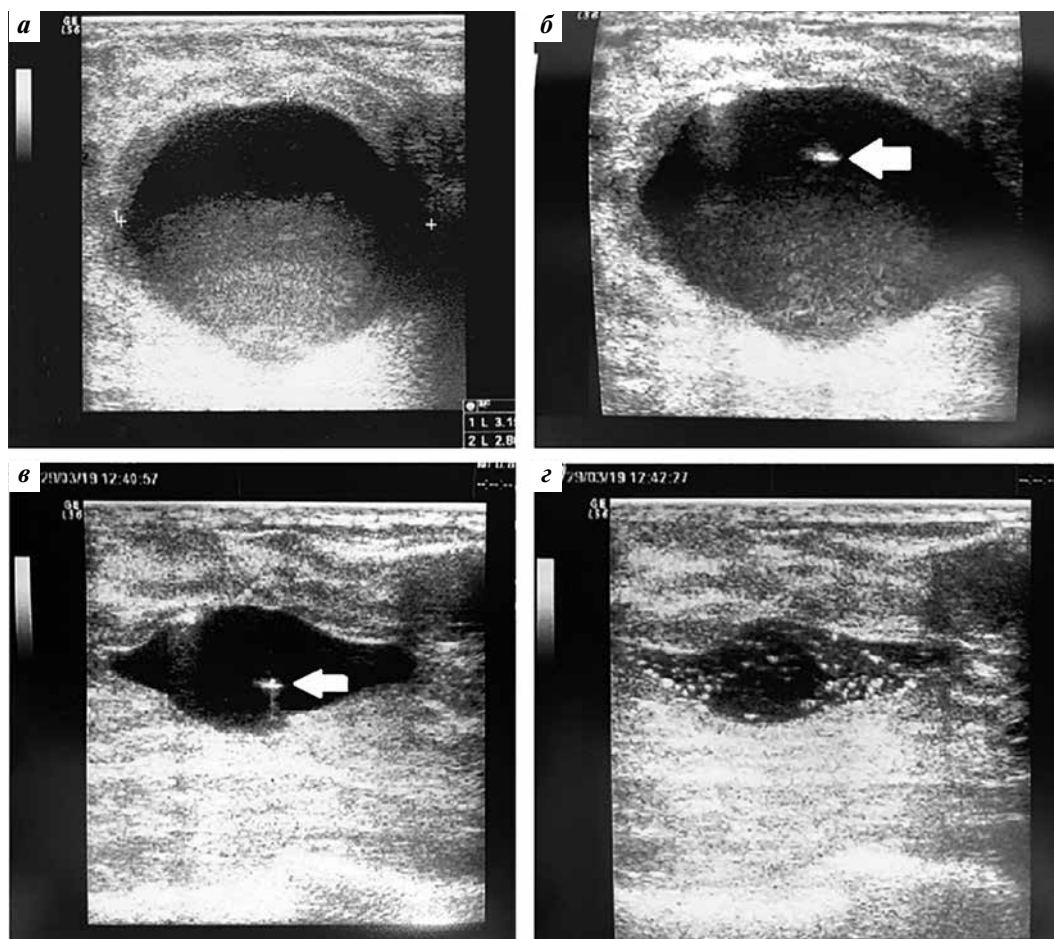


Рис. 7. Проведение склерозирования кисты молочной железы: а – киста правой молочной железы размером 3,15 × 2,80 см перед началом склерозирования; б – в полость кисты молочной железы введена игла G23 под ультразвуковым контролем, визуализируется дистальный конец пункционной иглы; в – аспирация содержимого кисты молочной железы под ультразвуковым контролем; г – введение в полость кисты молочной железы склерозанта (1 % раствор тетрадецилсульфата натрия)

Fig. 7. Breast cyst sclerotherapy: а – а 3.15 × 2.80 cm cyst of the right breast before sclerotherapy; б – an ultrasound-guided G23 needle is injected into the breast cyst cavity, the distal end of the puncture needle is visualized; в – ultrasound-guided aspiration of breast cyst content; г – injection of a sclerosant agent (1 % solution of sodium tetradecyl sulfate) into the breast cyst cavity

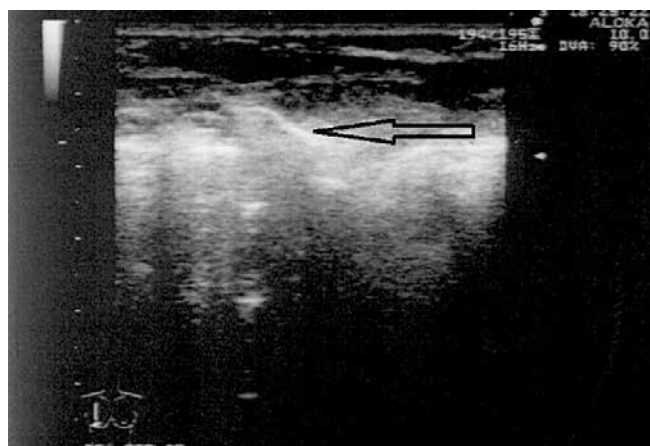


Рис. 8. Появление на мониторе ультразвукового аппарата белой линии (указана стрелкой) после склеротерапии кисты молочной железы

Fig. 8. Appearance of a white line on the monitor of the ultrasound machine (arrow) after breast cyst sclerotherapy

шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения: физический (с 1-й по 4-ю шкалы) и психический (с 5-й по 8-ю шкалы) компоненты здоровья. Все опросники MOS SF-36 пациентки заполняли самостоятельно перед операцией и спустя 2 года.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия

χ^2 Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Свыше 81,3 % ($n = 384$) женщин, вошедших в исследование, были трудоспособного, репродуктивного возраста. Средний возраст составил $42,5 \pm 2,1$ года. При анализе жалоб пациенток обращает на себя внимание наличие масталгии в одной железе у 59,9 % или в обеих молочных железах – у 32,1 %; выделения из сосков зеленоватого цвета отмечали 36,9 % женщин. После дообследования и выявления кист 85,9 % пациенток отмечали появление психоэмоциональных расстройств, связанных с состоянием своего здоровья со стороны молочных желез.

Длительность наличия ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента в среднем составляла $5,3 \pm 0,6$ года, 64,5 % пациенток получали консервативное лечение до включения в исследование. В половине случаев кисты были односторонними (у 27,5 % локализовались в правой молочной железе, в 21,4 % – в левой), двусторонняя локализация выявлена в 51,2 % случаев. Множественные кисты молочной железы выявлены у большинства женщин (66,2 %); единичная

киста – в 26,6 % случаев, у 7,2 % пациенток отмечено наличие 2–3 солитарных кист молочной железы.

В группе I (секторальной резекции молочной железы; $n = 155$) длительность пребывания в лечебно-профилактическом отделении составила $9,1 \pm 0,8$ койко-дня, продолжительность операции (секторальной резекции молочной железы) – $31,1 \pm 2,2$ мин. Из ранних послеоперационных осложнений следует отметить наличие болевого синдрома разной степени выраженности в течение 48 ч после операции у всех женщин (100 %), появление субфебрильной гипертермии (31,6 %), ограниченное скопление раневого экссудата (23,2 %), что потребовало назначения фармакотерапии сопровождения (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства) и активного ведения послеоперационных ран молочной железы. При оценке эстетических результатов различные дефекты имели большинство женщин ($n = 133$ (85,8 %)): у 101 (65,1 %) пациентки развился грубый рубец в периареолярной области, у 5 (3,2 %) пациенток – келоидный рубец, у 27 (17,4 %) пациенток визуально определялась деформация молочной железы в зоне выполненной операции в виде западения тканей. Следует отметить развитие рецидива кист после секторальной резекции у 79 (51 %) пациенток.

Таблица 1. Результаты хирургического лечения пациенток с применением различных методик (секторальная резекция, лазерная абляция – коагуляция, склерозирование кист молочных желез)

Table 1. Surgery outcomes in patients operated on using different methods (sectoral resection, laser ablation – coagulation, breast cyst sclerotherapy)

Показатель Parameter	I группа ($n = 155$) Group 1 ($n = 155$)	II группа ($n = 152$) Group 2 ($n = 152$)	III группа ($n = 164$) Group 3 ($n = 164$)	p
Длительность хирургической операции, мин Duration of surgery, min	$31,1 \pm 2,2$	$8,1 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,3$	$<0,001$
Среднее число койко-дней в лечебно-профилактическом отделении Mean duration of hospital stay, days	$9,1 \pm 0,8$	$3,3 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,3$	$<0,001$ $p_{II-pIII} = 0,172$
Болевой синдром, n (%) Pain, n (%)	155 (100)	42 (28,3)	0	$<0,001$
Длительность болевого синдрома, ч Duration of pain, h	~48	~6	~1	$<0,001$
Субфебрильная гипертермия, % Subfebrile hyperthermia, %	31,6	0	0	–
Инфильтрат в зоне операции, % Infiltration in the surgery area, %	100	0	0	–
Пункция ограниченного скопления раневого отделяемого, % Puncture of a limited accumulation of wound discharge, %	23,2	0	0	–
Эстетический дефект (деформация, асимметрия), % Aesthetic defect (deformation, asymmetry), %	85,8	0	0	–

В группе II (лазерной абляции; $n = 152$) длительность хирургической процедуры составила $8,1 \pm 0,9$ мин, пребывание в стационаре – $3,3 \pm 0,1$ койко-дня. Болевой синдром разной степени выраженности, сохранявшийся в среднем до 6 ч, имели 43 (28,3 %) пациентки.

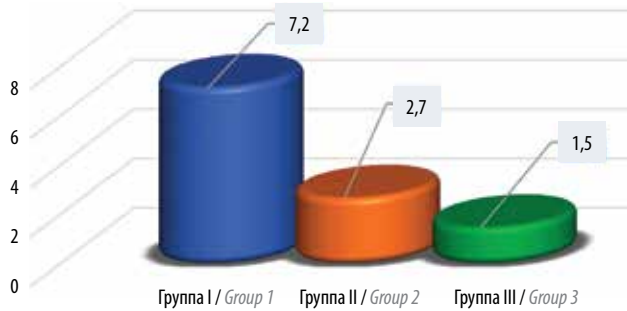


Рис. 9. Оценка боли по визуально-аналоговой шкале после проведенного хирургического лечения

Fig. 9. Measurement of pain using the visual-analog scale after surgery

Спустя 24 мес после проведенной лазерной абляции кист молочной железы у всех пациенток не выявлено эстетических дефектов (деформации, асимметрии) молочной железы, что положительно отражалось на показателях КЖ и психоэмоционального состояния женщин. Рецидива заболевания у пациенток в период более 2 лет после лечения не отмечено.

В группе III (склерозирования кист; $n = 164$) среднее время склеротерапии составило $5,1 \pm 0,3$ мин, длительность пребывания в стационаре – $3,2 \pm 0,3$ койко-дня. Более чем у половины женщин ($n = 88$ (53,6 %)) болевой синдром отсутствовал, что не требовало применения обезболивающих препаратов. Спустя 24 мес после склерозирования кист молочной железы также не выявлено эстетических дефектов, что положительно отражалось на показателях КЖ. Рецидива заболевания у пациенток спустя 2 года наблюдения не выявлено.

Следует отметить, что в группах малоинвазивных технологий (II и III) не выявлено случаев развития

Таблица 2. Показатели качества жизни пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез с кистами молочной железы до и после проведения различных методик хирургического лечения ($M \pm m$)

Table 2. Quality of life of patients with benign breast disease and breast cysts before and after different surgeries ($M \pm m$)

Показатель (шкала) Parameter (scale)	До лечения ($n = 471$) Pretreatment ($n = 471$)	После лечения Posttreatment				
		I группа ($n = 155$) Group 1 ($n = 155$)	II группа ($n = 152$) Group 2 ($n = 152$)	III группа ($n = 164$) Group 3 ($n = 164$)		
Физический компонент здоровья (PH) Physical health (PH)	Физическое функционирование (PF) Physical functioning (PF)	$64,3 \pm 0,8$	$69,1 \pm 0,5$	$79,1 \pm 1,8$	$80,1 \pm 1,9$	$p < 0,01$
	Роль физическое функционирование (RP) Role physical (RP)	$59,1 \pm 0,9$	$66,1 \pm 1,1$	$73,3 \pm 1,2$	$79,2 \pm 1,8$	
	Болевой синдром (P) Pain (P)	$46,9 \pm 0,6$	$53,3 \pm 0,7$	$72,2 \pm 1,1$	$76,1 \pm 1,2$	$p < 0,01$
	Общее здоровье (GH) General health (GH)	$44,8 \pm 0,5$	$57,1 \pm 0,9$	$71,6 \pm 0,7$	$77,2 \pm 1,0$	
Психический компонент здоровья (MH) Mental health (MH)	Жизнеспособность (VT) Vitality (VT)	$57,5 \pm 0,7$	$58,1 \pm 0,8$	$60,3 \pm 0,7$	$65,9 \pm 0,8$	$p < 0,01$
	Социальное функционирование (SF) Social functioning (SF)	$49,3 \pm 0,6$	$53,2 \pm 0,8$	$63,2 \pm 0,9$	$67,8 \pm 1,9$	
	Эмоциональное функционирование (RE) Role emotional (RE)	$50,3 \pm 0,4$	$66,4 \pm 1,6$	$75,5 \pm 2,3$	$77,1 \pm 1,9$	$p < 0,01$
	Психологическое здоровье (MH) Mental health (MH)	$48,9 \pm 0,8$	$51,4 \pm 1,2$	$70,1 \pm 1,4$	$73,1 \pm 0,9$	

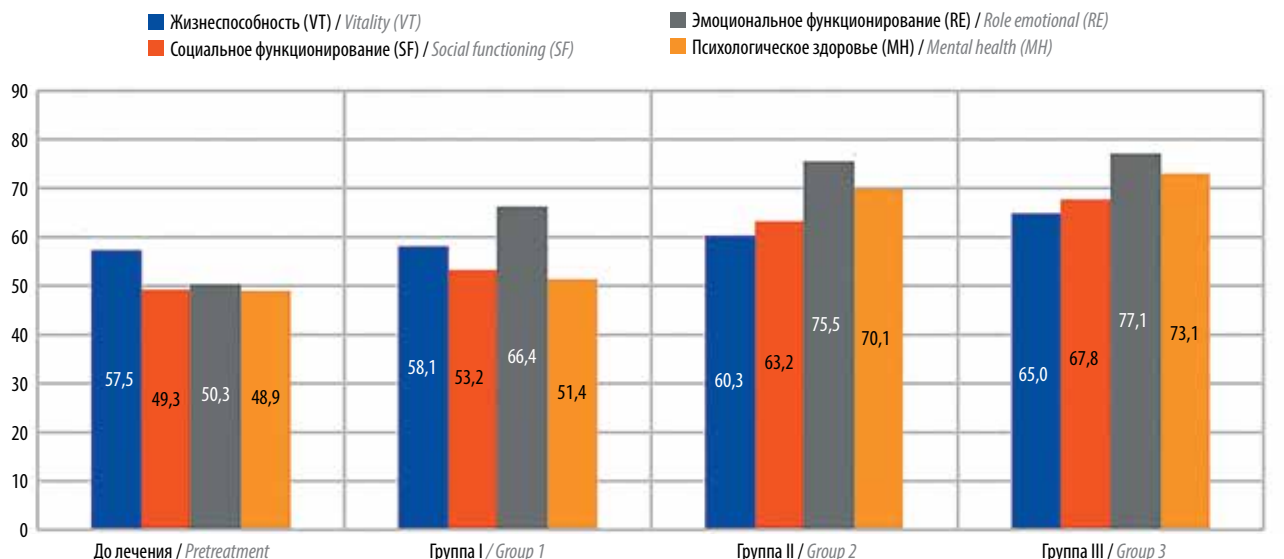


Рис. 10. Психический компонент здоровья по опроснику SF-36 до и после лечения всех групп пациенток

Fig. 10. Mental health measured using the SF-36 before and after treatment in all groups of patients

субфебрильной гипертермии, скопления раневого отделяемого или образования инфильтратов в области операции.

Результаты проведенного нами лечения ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента при применении различных хирургических методик наглядно представлены в табл. 1.

Таким образом, сравнение различных вариантов операций выявило значимое преимущество малоинвазивных чрескожных технологий лечения кист молочных желез по сравнению с секторальной резекцией по меньшей длительности операции и времени пребывания пациентки в стационаре, низкой частоте развития послеоперационных осложнений. Немаловажно, что лучшие эстетические результаты и стойкий результат (отсутствие рецидива кист) спустя 24 мес также отмечены у пациенток групп II и III, что подтверждает высокую эффективность лазерной абляции и склеротерапии в лечении пациенток с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента, $p < 0,01$.

При анализе интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале в первые 6 ч после выполнения хирургического лечения различного объема было показано, что у женщин группы I (секторальная резекция) среднее значение боли составило 7,2 балла (сильная боль в молочной железе), что потребовало назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, после которых отмечено снижение интенсивности боли до «умеренной». В группе II (лазерная абляция) среднее значение боли по визуально-аналоговой шкале составило 2,7 балла (слабая боль), нестероидные противовоспалительные препараты не применялись. В группе III после склеротерапии среднее значение боли составило 1,5 балла (слабая боль), нестероидные

противовоспалительные препараты не назначались (рис. 9).

Таким образом, невысокий болевой порог после применения малоинвазивных чрескожных хирургических технологий дает дополнительные преимущества лазерной абляции и склеротерапии в лечении больных с ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента.

Для комплексного анализа эффективности малоинвазивных хирургических методик в сохранении КЖ проведено сравнение физического и психического компонентов здоровья до операции и спустя 2 года. Следует отметить, что наличие ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента отражалось на снижении КЖ у всех пациенток перед началом лечения, а выполнение любого объема операции (как малоинвазивного, так и классического) имело положительное влияние на показатели КЖ в отдаленном периоде. При этом наиболее значительное повышение показателей КЖ отмечено в группах II и III (лазерной абляции и склеротерапии) по сравнению с секторальной резекцией молочной железы, $p < 0,01$ (табл. 2).

При анализе показателей КЖ пациенток до и через 2 года после проведенного лечения отмечено их увеличение, причем в группе пациенток с малоинвазивными хирургическими методами лечения выявлена более значимая положительная динамика.

Все шкалы опросника SF-36 объединены в 2 суммарных измерения: физический компонент здоровья (PF, RP, BP, GH) и психический компонент здоровья (VT, SF, RE, MH). Такие важные показатели психического компонента у пациенток группы III были достоверно выше, чем у пациенток группы I (рис. 10).

Проведенный анализ показателей КЖ очередной раз подтвердил значимо высокие показатели психического

здоровья у женщин, которым хирургическое лечение проводилось с использованием медицинского лазера и склерозирования кист молочной железы, что выразилось в улучшении настроения пациенток, отсутствии чувства постоянной тревоги, восстановлении сна.

Выводы

Малоинвазивные чрескожные методы хирургического лечения (лазерная абляция и склеротерапия) при ДЗМЖ с преобладанием кистозного компонента позволяют снизить степень хирургической агрессии, получить высокие эстетические результаты, минимизировать возможный риск развития послеоперационных осложнений и предотвратить рецидив кистообразования.

Немаловажно, что данные малоинвазивные способы хирургического лечения имеют положительный экономический эффект ввиду возможности их применения в амбулаторных условиях, снижения продолжительности лечения и госпитализации, отсутствия необходимости назначения нестероидных противовоспалительных средств и антибактериальных препаратов. Проведенный анализ показателей КЖ спустя 2 года после операции подтвердил значимое преимущество лазерной абляции и склеротерапии в лечении кист молочной железы в достижении высоких показателей психического здоровья женщин, что является основанием для широкого внедрения описанных хирургических технологий в рутинную практику профильных отделений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шабает Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А., Староконь П.М. Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброзно-кистозной болезни. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2023;19(4):36–42. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42 Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Clinical and radiological efficacy of a new conservative treatment for fibrocystic disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42
2. Шабает Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А., Староконь П.М. Факторы риска развития рака молочной железы на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы: 10-летнее наблюдательное исследование. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2024;20(1):31–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-3 Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Risk factors for breast cancer in patients with benign breast diseases: a 10-year observational study. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(1):31–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-3
3. Шабает Р.М., Ходырев С.А., Колядина И.В. и др. Использование гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина для улучшения регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы. *Современная онкология* 2023;25(4):440–6. Shabaev R.M., Khodyrev S.A., Kolyadina I.V. et al. Use of hydroxy ethyldimethylidihydropyrimidine to improve regenerative processes in the postoperative wound after sectoral resection of the mammary gland. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2023;25(4):440–6. (In Russ.).
4. Маммология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 384 с. DOI: 10.33029/9704-6128-0-МАМ-2021-1-384 Mammology: National guidelines. Brief edn. Ed. by A.D. Kaprin, N.I. Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 384 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-6128-0-МАМ-2021-1-384
5. Коган Ю.И., Мусина Е.В. Мастопатия в гинекологической практике: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 304 с. Kogan Yu.I., Musina E.V. Mastopathy in gynecological practice: A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 304 p. (In Russ.).
6. Минхазева Э.М., Баландина И.А., Некрасова Л.В. Хирургические операции при заболеваниях молочных желез. *Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи* 2023;(12):29–36. Minkhazeva E.M., Balandina I.A., Nekrasova L.V. Surgical operations for diseases of the mammary glands. *Voprosy ekspertizy i kachestva medicinskoj pomoshchi = Issues of Examination and Quality of Medical Care* 2023;(12):29–36. (In Russ.).
7. Джуганова В.О., Новомлинский В.В., Соколов А.П. и др. Удаление фиброаденомы молочной железы и аутоматическая маммопластика. Анализ возможности одновременного и отсроченного выполнения данных операций. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2021;51(2):140–6. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-140-146 Dzhuganova V.O., Novomlinsky V.V., Sokolov A.P. et al. Removal of fibroadenoma of the mammary gland and augmentation mammoplasty. Analysis of the possibility of simultaneous and delayed performance of these operations. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii = Bulletin of Experimental and Clinical Surgery* 2021;51(2):140–6. (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-140-146
8. Калидова М.В., Гагулаева К.В., Батыров К.А., Тогоева Е.И. Значение косметического шва при выполнении операции по удалению фиброаденомы молочной железы. Сборник статей Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и технологий». Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2021. С. 271–277. Kalitsova M.V., Gagulayeva K.V., Batyrov K.A., Togoeva E.I. The Importance of Cosmetic Suture in Performing Breast Fibroadenoma Removal Surgery. Collection of articles from the International Scientific and Practical Conference “Topical Issues of Modern Science and Technology”. Petrozavodsk: International Center for Scientific Partnership “New Science”, 2021. Pp. 271–277. (In Russ.).
9. Арабачан М.И., Соловьев В.И., Борсуков А.В., Тимашков И.А. Анализ эффективности методов малоинвазивного лечения кист молочной железы под УЗ-навигацией. *Лучевая диагностика, лучевая терапия* 2018;3(1):71–4. Arabachan M.I., Solovyev V.I., Borsukov A.V., Timashkov I.A. Analysis of the effectiveness of minimally invasive treatment methods for breast cysts under ultrasound navigation. *Luhevaya diagnostika, luchelevaya terapiya = Radiation Diagnostics, Radiation Therapy* 2018;3(1):71–4. (In Russ.).

10. Арабачан М.И., Соловьев В.И., Борсуков А.В. Клиническое значение ультразвуковой диагностики в алгоритме малоинвазивного лечения кист молочной железы. Паллиативная медицина и реабилитация 2019;(2):44–6.
Arabachan M.I., Soloviev V.I., Borsukov A.V. Clinical significance of ultrasound diagnostics in the algorithm of minimally invasive treatment of breast cysts. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation 2019;(2):44–6. (In Russ.).
11. Каганов О.И., Бондаренко М.М., Титов И.В. и др. Оценка результатов применения вакуумной аспирационной биопсии на аппарате Encorenspire при лечении больных с доброкачественными опухолями молочных желез. Наука и инновации в медицине 2023;8(2):126–31.
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-126-131
Kaganov O.I., Bondarenko M.M., Titov I.V. et al. Evaluation of the results of using vacuum aspiration biopsy on the Encorenspire device in the treatment of patients with benign breast tumors. Nauka i innovatsii v medicine = Science and Innovation in Medicine 2023;8(2):126–31. (In Russ.).
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-126-131
12. Tagliafico A.S., Calabrese M., Brunetti N. et al. Freehand 1.5T MR-guided vacuum-assisted breast biopsy (MR-VABB): Contribution of radiomics to the differentiation of benign and malignant lesions. Diagnostics 2023;13(6):1007.
DOI: 10.3390/diagnostics13061007
13. Yashima Yu., Tomoyuki F., Kubota K. et al. Comparison of the clinical and pathological characteristics of ultrasound-guided biopsy for breast masses and non-mass lesions between 16-gauge spring-loaded core needle biopsy and 12-gauge spring-loaded vacuum-assisted biopsy. J Med Ultrason 2023;5(1):103–9.
DOI: 10.1007/s10396-022-01279-3
14. Шабаяев Р.М., Староконь П.М. Способ хирургического лечения кист молочной железы. Патент на изобретение № RU2669048C1 от 05.10.2018. Заявка № 2017136931 от 19.10.2017.
Shabaev R.M., Starokon P.M. Method of surgical treatment of breast cysts. Patent for invention No. RU2669048C1 dated 05.10.2018. Application No. 2017136931 dated 19.10.2017. (In Russ.).

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

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

О.А. Александров / O.A. Aleksandrov: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 19.08.2024. Принята к публикации: 11.09.2024. Опубликовано онлайн: 27.12.2024.

Article submitted: 19.08.2024. Accepted for publication: 11.09.2024. Published online: 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-33-43>

Злокачественные новообразования вульвы: эпидемиология и выживаемость больных в России (клинико-популяционное исследование)

В.М. Мерабишвили¹, И.В. Берлев^{1, 2}, А.Ф. Урманчеева^{1, 2}, Е.В. Бахидзе¹, Е.А. Ульрих^{1–3}

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: Адель Федоровна Урманчеева adaurm@mail.ru

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) вульвы составляют около 4 % всех гинекологических раковых новообразований. Ежегодно в России регистрируется более 2 тыс. новых случаев ЗНО вульвы, в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ)¹ – более 200 (2022 г.). Грубый показатель заболеваемости находится в целом по России в пределах 2,5 случая на 100 тыс. женского населения (в СЗФО РФ – около 3,0^{0/0000}), стандартизованные показатели заболеваемости по России и СЗФО РФ – в пределах 1,1 и 1,2^{0/0000}. До 30-летнего возраста рак вульвы практически не встречается, максимальное число (200–300) случаев регистрируется преимущественно среди женщин старше 60 лет. Сведения о смертности женского населения от ЗНО данной локализации в России отсутствуют, как и расчеты таких аналитических показателей, как летальность и выживаемость больных, сведения о которых можно получить только на основе баз данных отдельных популяционных раковых регистров.

Цель исследования – изучить распространенность ЗНО вульвы на основе вновь созданной базы данных популяционных раковых регистров СЗФО РФ, рассмотреть детальную структуру опухолей данной локализации с учетом 4-го знака Международной классификации болезней 10-го пересмотра, гистологическую структуру опухолей, расчет одно- и пятилетней наблюдаемой выживаемости больных.

Материалы и методы. Материалом исследования явились данные Международного агентства по исследованию рака, справочники Московского научно-исследовательского онкологического института им П.А. Герцена и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, базы данных популяционных раковых регистров Санкт-Петербурга и СЗФО РФ. Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013–2016 и Statistica 6.1. Для расчета выживаемости использована модифицированная программа Eucosare, а также математические, библиографические и статистические методы.

Результаты и выводы. Первое российское популяционное исследование распространенности и эффективности проводимых противораковых мероприятий на основе базы данных популяционных раковых регистров показало рост заболеваемости среди женского населения ЗНО вульвы, снижение летальности больных на каждом году наблюдения. Однолетняя относительная выживаемость больных раком вульвы достигла 72,0 %, 5-летняя – 41,8 %. Распределение однолетней выживаемости по стадиям заболевания было следующим: I стадия – 91,6 %, II стадия – 79,7 %, III стадия – 53,1 %, IV стадия – 29,0 %. Распределение 5-летней выживаемости по стадиям заболевания: I стадия – 68,2 %, II стадия – 46,7 %, III стадия – 18,6 %, IV стадия – 5,6 %.

Ключевые слова: рак вульвы, Россия, Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации, заболеваемость, стадия, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость, база данных популяционных раковых регистров

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. и др. Злокачественные новообразования вульвы: эпидемиология и выживаемость больных в России (клинико-популяционное исследование). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):33–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-33-43>

¹Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации включает Архангельскую, Вологодскую, Калининградскую, Ленинградскую, Мурманскую, Новгородскую, Псковскую области, Республику Карелия, Республику Коми, г. Санкт-Петербург, Ненецкий автономный округ.

Malignant neoplasms of the vulva: epidemiology and survival of patients in Russia (clinical-population study)

V.M. Merabishvili¹, I.V. Berlev^{1, 2}, A.F. Urmancheeva^{1, 2}, E.V. Bakhidze¹, E.A. Ulrikh^{1–3}

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

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

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Adel Fedorovna Urmancheeva adaurm@mail.ru

Background. Malignant neoplasms of the vulva account for about 4 % of all gynecological cancer neoplasms. Every year in Russia more than 2000 new cases of vulvar cancer are registered, in the North-Western Federal Region of Russia (NWFRR)¹ – more than 200 (2022). The incidence rate for Russia as a whole is within 2.5 cases per 100,000 female population (in the NWFRR – about 3,0⁰/0000). Standardized incidence rates for Russia and the NWFRR are within 1.1 and 1.2⁰/0000. Before the age of 30, vulvar cancer practically does not occur; the maximum number (200–300) of cases is registered mainly among women over 60 years of age. There is no information on the mortality rate of the female population for this cancer localization in Russia, as well as calculations of such analytical indicators as mortality and patient survival, information about which can only be obtained on the basis of databases of individual population cancer registries.

Aim. To study the prevalence of vulvar cancer based on the newly created population cancer registries database of the NWFRR, to consider the detailed structure of this tumor localization taking into account the fourth digit of the International Classification of Diseases-10, the histological structure of tumors, and the calculation of one-year and five-year patient survival.

Materials and methods. The research material is data from the International Agency for Research on Cancer, reference books P.A. Herzen National Medical Research Center of Oncology and National Medical Research Oncology Center, databases of population cancer registries of Saint Petersburg and the NWFRR. Data processing was carried out using licensed programs MS Excel 2013–2016 and Statistica 6.1. To calculate survival, a modified Eurocare program was used, as well as mathematical, bibliographic and statistical methods.

Results and conclusion. The first population-based study of the prevalence and effectiveness of anti-cancer measures based on the population cancer registries database, conducted in Russia, showed an increase in morbidity among the female population of malignant tumors of the vulva, decreased mortality of patients at each year of observation. The one-year relative survival rate of patients with vulvar cancer reached 72.0 %, five-year – 41.8 %. One-year survival rate by stage of the disease: I stage – 91.6 %, II stage – 79.7 %, III stage – 53.1 %, IV stage – 29.0 %. Five-year survival rate by stage of the disease: I stage – 68.2 %, II stage – 46.7 %, III stage – 18.6 %, IV stage – 5.6 %.

Keywords: vulvar cancer, Russia, North-Western Federal Region of Russia, incidence, stage, histological structure, annual mortality and survival rate, population cancer registries database

For citation: Merabishvili V.M., Berlev I.V., Urmancheeva A.F. et al. Malignant neoplasms of the vulva: epidemiology and survival of patients in Russia (clinical-population study). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):33–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-33-43>

Введение

Подавляющее число публикаций относительно злокачественных новообразований (ЗНО), преимущественно рака, вульвы приходится на характеристику оказания специализированной онкологической помощи в условиях стационара. На популяционном уровне такие исследования стало возможным проводить с созданием популяционных раковых регистров на крупных административных территориях в связи с тем, что на многих административных территориях России ежегодно регистрируются только единичные случаи ЗНО вульвы. Из-за малого числа ежегодно погибаю-

щих от данной патологии женщин сведения об умерших не представлены отдельной строкой и в форме государственной отчетности № 51 (данные об умерших). Вместе с тем следует отметить, что число обширных обзоров, посвященных эпидемиологии, этиологии, факторам риска, патогенезу, диагностике, лечению больных раком вульвы, в последние десятилетия значительно возросло [1–6].

Цель исследования – изучить распространенность ЗНО вульвы на основе вновь созданной базы данных популяционных раковых регистров Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ),

¹The North-Western Federal Region of Russia includes the Arkhangelsk, Vologda, Kaliningrad, Leningrad, Murmansk, Novgorod, Pskov regions, the Republic of Karelia, the Komi Republic, the city of Saint Petersburg, and the Nenets Autonomous Okrug.

детально рассмотреть структуру опухолей данной локализации с учетом 4-го знака Международной классификации болезней 10-го пересмотра, гистологическую структуру опухолей, расчет одно- и пятилетней наблюдаемой выживаемости больных.

Материалы и методы

Материалом исследования явились данные Международного агентства по исследованию рака, справочники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, базы данных популя-

ционных раковых регистров Санкт-Петербурга и СЗФО РФ. Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013–2016 и Statistica 6.1. Для расчета выживаемости использована модифицированная программа Eurocare, а также математические, библиографические и статистические методы.

Результаты

Рак вульвы (C51) – относительно редкая злокачественная опухоль с высоким уровнем выживаемости больных, особенно начавших лечение на ранних стадиях заболевания. В большинстве стран мира (рис. 1)

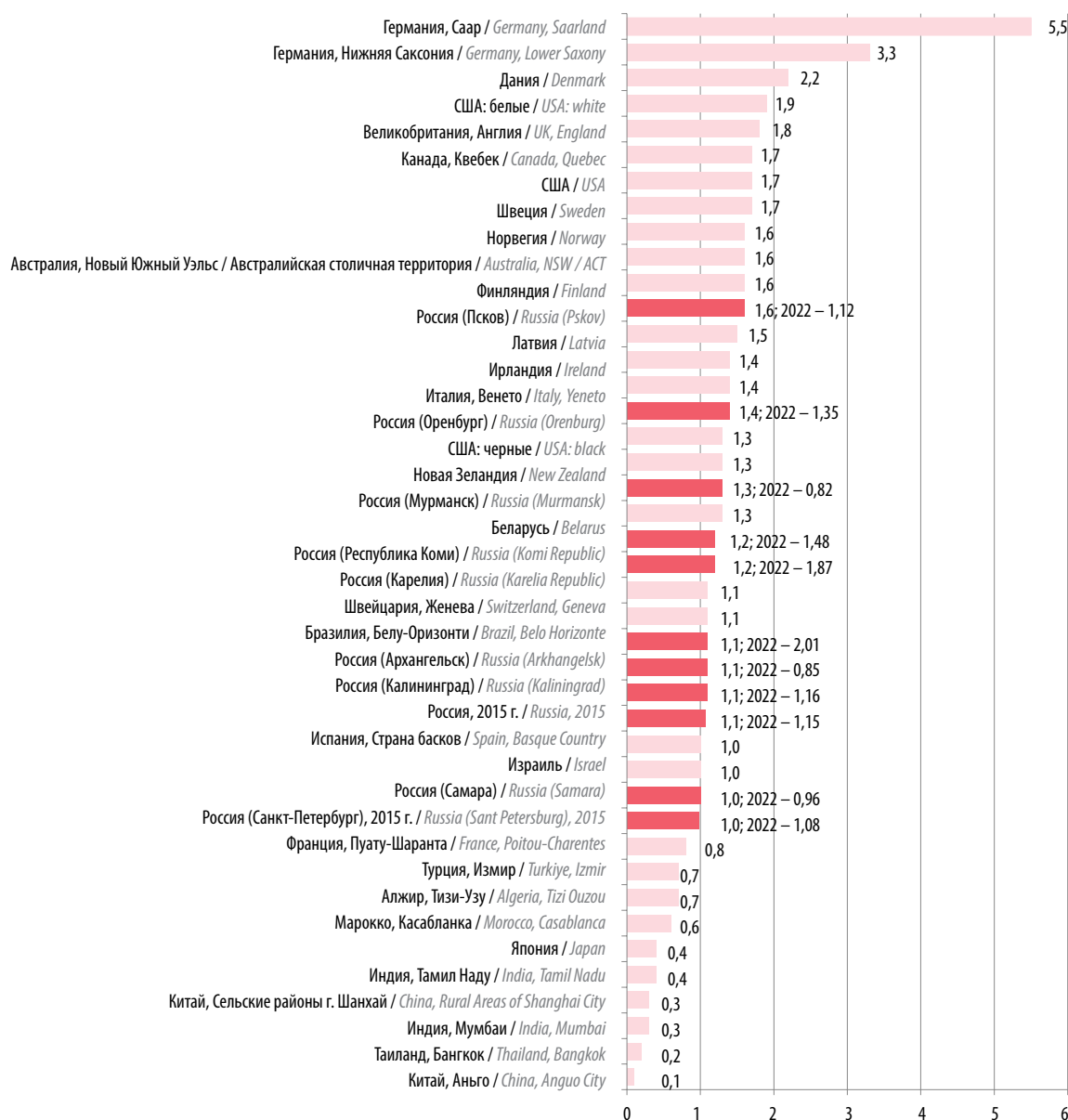


Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. C51. Рак вульвы. 2013–2017, $\frac{0}{10000}$ [7–9]

Fig. 1. Malignant neoplasms in some countries of the world. C51. Vulvar cancer. 2013–2017, $\frac{0}{10000}$ [7–9]

на 100 тыс. больных (стандартизованные показатели) в течение года выявляется 1–2 случая заболевания. Наивысший показатель зарегистрирован в 2013–2017 гг. в Германии (Шлезвиг-Гольштейн) – $5,5^{0/0000}$ [7], наименьшие – в Китае, Таиланде, Китае (Шанхай) – $0,1-0,3^{0/0000}$ (см. рис. 1). В последний XII том монографии Международного агентства по изучению рака «Рак на пяти континентах» включено 9 административных территорий Российской Федерации: 7 СЗФО РФ и 2 из Приволжского федерального округа. В целом

по России и по отдельным административным территориям, включенным в XII том Международного агентства по изучению рака, стандартизованные показатели заболеваемости раком вульвы находятся в пределах средних значений.

На рис. 2 представлены повозрастные показатели заболеваемости женщин раком вульвы в 4 зарубежных странах и России. Везде характер распределения повозрастных показателей схож: до 25 лет не встретился ни один случай рака вульвы, резкий подъем заболеваемости

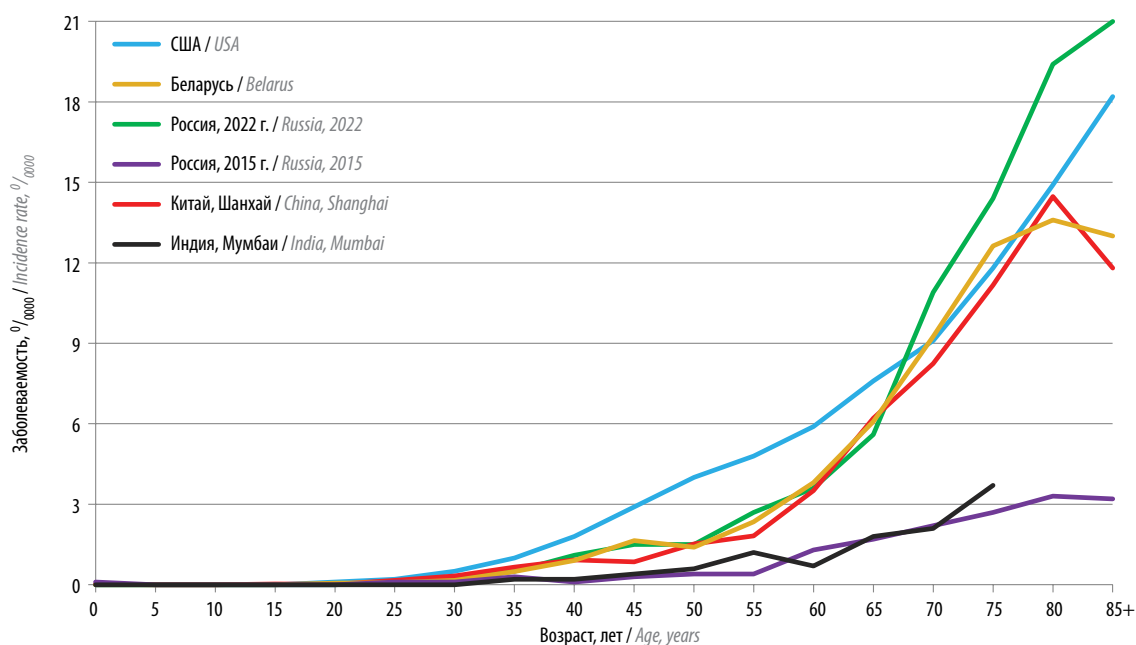


Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости женского населения раком вульвы (C51) в некоторых странах мира [7–9]

Fig. 2. Age-specific incidence rates of vulvar cancer (C51) in women in some countries of the world [7–9]

Таблица 1. Заболеваемость женского населения России и Северо-Западного федерального округа Российской Федерации раком вульвы (C51) [8–14]

Table 1. Incidence of vulvar cancer in the female population of Russia and the North-Western Federal Region of Russia (C51) [8–14]

Регион Region	Показатель Parameter	2011	2015	2019	2020	2021	2022	Прирост за 2011–2022, % Growth in 2011–2022, %
Россия Russia	Абсолютное число Absolute number	1772	1860	2098	1904	2011	2101	18,57
	Грубый показатель Crude rate	2,31	2,37	2,67	2,43	2,57	2,68	16,02
	Стандартизованный показатель Cancer incidence ASR (W)	1,08	1,07	1,17	1,07	1,11	1,15	6,48
Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации North-Western Federal Region of Russia	Абсолютное число Absolute number	176	196	247	194	228	229	30,11
	Грубый показатель Crude rate	2,38	2,63	3,28	2,58	3,04	3,04	27,73
	Стандартизованный показатель Cancer incidence ASR (W)	1,00	1,09	1,31	1,05	1,22	1,17	17,00

начинается после 50-летнего возраста, наивысшие уровни фиксируются среди женщин в возрасте 70 лет и старше. Учитывая продолжающийся рост численности пожилого населения, мы можем ожидать дальнейший рост заболеваемости женщин раком вульвы.

Заболеваемость. В России ежегодно раком вульвы заболевает более 2 тыс. женщин (2001–2022 гг.), в СЗФО РФ – более 200 (229 – в 2022 г.), грубый показатель заболеваемости варьирует от 0,49⁰/₀₀₀₀ в Дагестане до 5,76⁰/₀₀₀₀ в Магаданской области и 5,26⁰/₀₀₀₀ в Курганской области. В Еврейском автономном округе, Бурятии, Чукотском автономном округе в 2022 г. не зарегистрировано ни одного случая рака вульвы [8]. Высокий стандартизованный показатель заболеваемости раком вульвы зафиксирован в Магаданской области – 3,66⁰/₀₀₀₀, но это всего 2 случая заболевания.

Государственная отчетность (форма № 7) представляет возможность оценить уровни заболеваемости ЗНО вульвы в целом по России и ее административным территориям только с 2011 г. (табл. 1). В табл. 1 представлена динамика заболеваемости женского населения России и СЗФО РФ раком вульвы (C51) за период с 2011 по 2022 г. За 10 лет число учтенных первичных случаев рака вульвы возросло по России на 18,57 %, по СЗФО РФ – на 30,11 %.

На рис. 3 представлена динамика этого процесса в стандартизованных показателях. С 2011 г. мы наблюдаем процесс постоянного роста заболеваемости вплоть до 2019 г. Затем последовало значительное негативное влияние пандемии коронавируса, определившее уменьшение заболеваемости в среднем по России

на 8,55 %, в СЗФО РФ – на 19,85 %, что оказало существенное влияние на качество учета и лечения первичных больных (см. рис. 3). Важно отметить, что показатели заболеваемости по России и СЗФО РФ практически идентичны.

На рис. 4 представлена динамика повозрастных показателей заболеваемости женского населения России раком вульвы (C51). За 10 лет отмечен наибольший рост показателя в возрастной группе 45–49 лет и среди 80-летних женщин.

Смертность. Как было отмечено ранее, данные о смертности женщин, погибших от ЗНО вульвы, на государственном уровне отсутствуют. В связи с малой их численностью они относятся к группе прочих причин смерти. Вместе с тем созданная в стране система популяционных раковых регистров в состоянии отразить уровень риска смерти данной группы женского населения по следующим параметрам:

1. По закономерностям динамики погодичной летальности.
2. По уровню однолетней летальности.
3. По уровню однолетней и 5-летней выживаемости.

Погодичная летальность. В табл. 2 представлена летальность женщин на каждом году наблюдения с 2000 г. [14].

Выживаемость. Оценка эффективности деятельности онкологической службы обязательно должна осуществляться с расчетами одно- и пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости по международным стандартам. Для этого мы использовали модифицированную программу Eurocare [15–24].

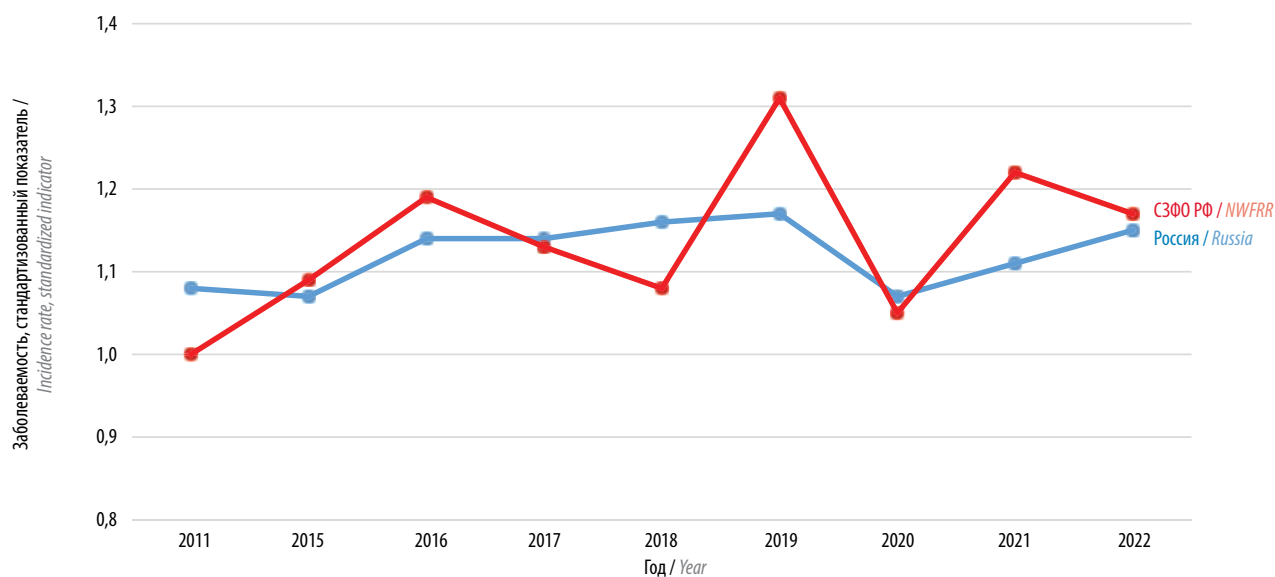


Рис. 3. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости женщин России и Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ) раком вульвы (C51) [8–14]

Fig. 3. Dynamics of standardized incidence rates among women in Russia and the North-Western Federal Region of Russia (NWFR) with vulvar cancer (C51) [8–14]

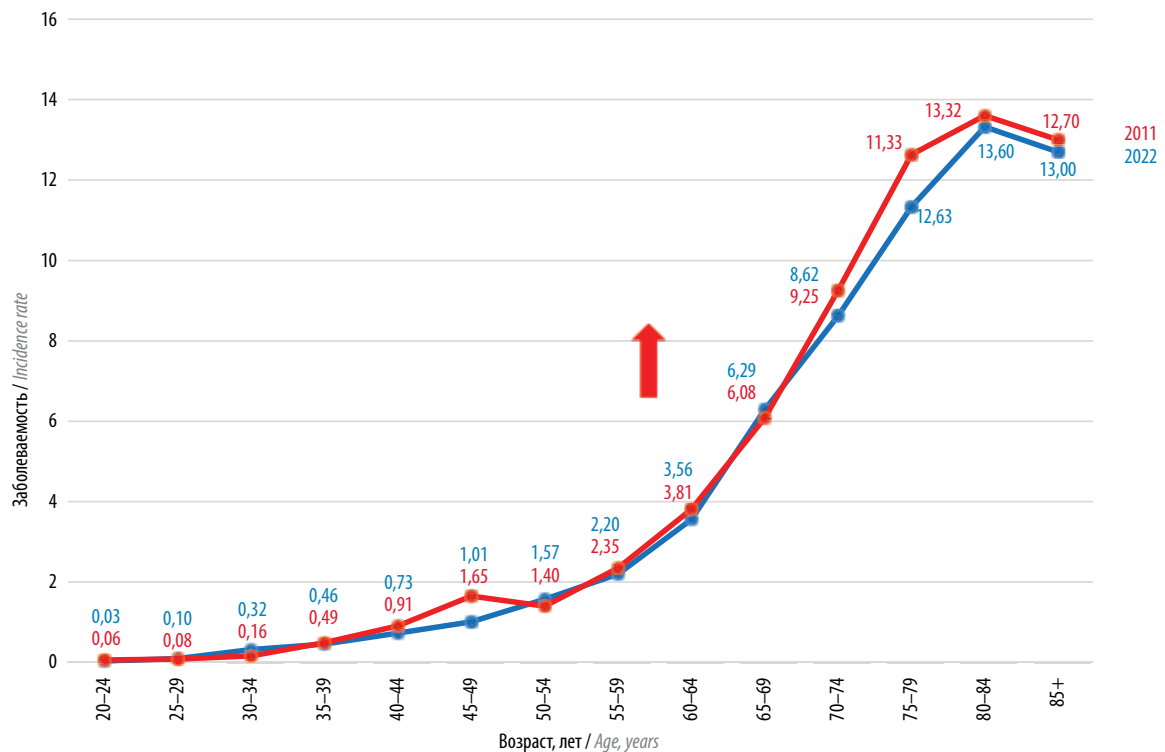


Рис. 4. Повозрастная динамика заболеваемости раком вульвы (C51) среди женского населения России по возрастным группам, 2011 и 2022 гг. [8, 10]

Fig. 4. Age-specific dynamics of the incidence of vulvar cancer (C51) among the female population of Russia by age groups, 2011 and 2022 [8, 10]

Таблица 2. Годовичная летальность женщин со злокачественными новообразованиями вульвы в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 2. Annual mortality rate of women with vulvar cancer in the North-Western Federal Region of Russia (database of the population cancer registry of the North-Western Federal Region of Russia)

Период наблюдения Observation period	2000–2004		2005–2009		2010–2014	
	Абсолютное число Absolute number	Летальность Mortality	Абсолютное число Absolute number	Летальность Mortality	Абсолютное число Absolute number	Летальность Mortality
1	771	39,2	841	35,9	937	34,7
2	463	26,6	511	26,2	572	27,0
3	338	12,7	376	9,1	414	14,2
4	294	11,6	340	11,5	344	8,4
5	258	8,9	299	8,4	294	8,2
6	234	8,5	272	7,4		
7	214	7,1	250	5,6		
8	196	4,6				
9	186	7,0				
10	173	4,7				

В табл. 3 и 4 представлена динамика показателей одно- и пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных СЗФО РФ. Всего было

отобрано 3593 женщины с диагнозом рака вульвы за период с 2000 по 2019 г. Однолетняя наблюдаемая выживаемость возросла с 60,8 до 69,1 %, или на 13,7 %,

5-летняя за период с 2000 по 2014 г. — с 31,4 до 34,3 %, или на 9,2 %. Относительная однолетняя выживаемость была на 2,9 % выше, 5-летняя — на 21,9 %.

За 2 периода наблюдения (см. табл. 3, 4) однолетняя наблюдаемая выживаемость больных раком вульвы возросла с 60,0 до 69,1 %, или на 9,1 %, относительная выживаемость — с 64,6 до 72,0 %.

В табл. 5 представлено распределение больных раком вульвы по стадиям заболевания с расчетом однолетней (в динамике) и пятилетней выживаемости. При этом I стадия была выявлена только у 26,8 % больных, т. е. только у 1/4 больных, тогда как местно-распространенный процесс (II, III стадии) — в 58 % случаев, т. е. почти у 2/3 больных, а IV стадия — у 15,3 % пациенток, т. е. у каждой 6-й больной. Все это указывает на позднюю диагностику опухоли наружной локали-

зации, особенно у пациенток пожилого и старческого возраста.

Основным методом лечения рака вульвы является хирургический в объеме вульвэктомии с паховой лимфаденэктомией или без нее, с адьювантной лучевой терапией или без нее в зависимости от степени распространения опухолевого процесса. В последние годы в диагностические процедуры включаются ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография, при ранних стадиях — определение сигнальных лимфатических узлов. Опция «химиотерапия» рассматривается при рецидивах и диссеминированных процессах [25].

Во всех случаях мы наблюдаем незначительный рост показателя однолетней выживаемости. Однолетняя выживаемость больных раком вульвы I стадии

Таблица 3. Наблюдаемая и относительная одно- и пятилетняя выживаемость больных раком вульвы в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 3. Observed one-year and five-year survival rates of patients with vulvar cancer in the North-Western Federal Region of Russia (database of the population cancer registry of the North-Western Federal Region of Russia)

Показатель Parameter		Год установления диагноза Year of establishment diagnosis			
		2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Абсолютное число заболевших Absolute number of patients		772	839	936	1046
Период наблюдения Observation period	1	60,8	64,0	65,4	69,1
	2	44,7	47,2	47,6	—
	3	39,0	42,8	40,8	—
	4	34,5	37,9	37,4	—
	5	31,4	34,7	34,3	—

Таблица 4. Относительная одно- и пятилетняя выживаемость больных раком вульвы в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 4. Relative one-year and five-year survival rates of patients with vulvar cancer in the North-Western Federal Region of Russia (database of the population cancer registry of the North-Western Federal Region of Russia)

Показатель Parameter		Год установления диагноза Year of establishment diagnosis			
		2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Абсолютное число заболевших Absolute number of patients		772	839	936	1046
Период наблюдения Observation period	1	64,6	67,2	68,2	72,0
	2	50,1	51,8	51,6	—
	3	46,1	49,0	45,9	—
	4	43,0	45,3	43,7	—
	5	41,4	43,3	41,8	—

Таблица 5. Распределение больных раком вульвы по стадиям заболевания с расчетами динамики одно- и пятилетней выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 5. Distribution of patients with vulvar cancer by stage of the disease with calculations of the dynamics of one-year and five-year survival in the North-Western Federal Region of Russia (database of the population cancer registry of the North-Western Federal Region of Russia)

I стадия Stage 1			
Год установления диагноза Year of establishment diagnosis		2000–2009	2010–2019
Абсолютное число заболевших Absolute number of patients		258	630
Медиана Median		–	–
Период наблюдения Observation period	1	91,5	91,6
	2	83,7	–
	3	76,0	–
	4	72,1	–
	5	68,2	–
II стадия Stage 2			
Год установления диагноза Year of establishment diagnosis		2000–2009	2010–2019
Абсолютное число заболевших Absolute number of patients		480	454
Медиана Median		3,9 года 3.9 years	–
Период наблюдения Observation period	1	79,4	79,7
	2	61,3	–
	3	55,6	–
	4	49,8	–
	5	46,7	–
III стадия Stage 3			
Год установления диагноза Year of establishment diagnosis		2000–2009	2010–2019
Абсолютное число заболевших Absolute number of patients		474	514
Медиана Median		1,1 года 1.1 years	–
Период наблюдения Observation period	1	53,0	53,1
	2	31,9	–
	3	28,1	–
	4	22,8	–
	5	18,6	–

IV стадия Stage 4			
Год установления диагноза Year of establishment diagnosis		2000–2009	2010–2019
Абсолютное число заболевших Absolute number of patients		251	255
Медиана Median		4,7 мес 4.7 months	6 мес 6 months
Период наблюдения Observation period	1	21,1	29,0
	2	9,6	–
	3	7,2	–
	4	6,0	–
	5	5,6	–
Без указания стадии No stage specified			
Год установления диагноза Year of establishment diagnosis		2000–2009	2010–2019
Абсолютное число заболевших Absolute number of patients		149	132
Медиана Median		1,6 года 1.6 months	–
Период наблюдения Observation period	1	63,1	57,6
	2	49,0	–
	3	45,0	–
	4	40,3	–
	5	38,9	–

достигла 91,6 %, 5-летняя – 68,2 %; II стадии – 79,7 и 46,7 %; III стадии – 53,1 и 18,6 %; IV стадии – 29,0 и 5,6 % соответственно. Существенное увеличение выживаемости выявлено у больных раком вульвы IV стадии.

В табл. 6 представлена гистологическая структура рака вульвы в СЗФО РФ. Всего было взято для анализа 2 когорты больных: за 2000–2009 гг. – 1612 наблюдений и за 2010–2019 гг. – 1985 наблюдений. Все они практически уложились в 3 рубрики Международной морфологической классификации онкологических заболеваний (МКБ-О-2): 8070/3 – плоскоклеточный рак без дополнительного уточнения, 8071/3 – плоскоклеточный рак ороговевающий без дополнительного уточнения и 8072/3 – плоскоклеточный рак неороговевающий. Важно отметить, что в общем числе наблюдений отмечено минимальное число больных раком вульвы по рубрикам 8000/3 – новообразование злокачественное и 8010/3 – рак без дополнительного

Таблица 6. Выживаемость больных в зависимости от гистологической структуры рака вульвы в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (база данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации)

Table 6. Patient survival depending on histological structure of vulvar cancer in the North-Western Federal Region of Russia (database of the population cancer registry of the North-Western Federal Region of Russia)

Код по Международной морфологической классификации онкологических заболеваний (МКБ-О-2)* Code according to the International Morphological Classification of Oncological Diseases (ICD-O-2)*	2000–2009			2010–2019			2000–2019			
	Абсолютное число заболевших Absolute number of patients	Доля, % Proportion, %	Выживаемость, % Survival, %		Абсолютное число заболевших Absolute number of patients	Доля, % Proportion, %	Однолетняя выживаемость, % One-year survival, %	Абсолютное число заболевших Absolute number of patients	Доля, % Proportion, %	Однолетняя выживаемость, % One-year survival, %
			однолетняя 1-year	5-летняя 5-years						
8070/3	547	33,9	65,4	40,6	889	44,9	68,4	1436	39,9	67,3
8071/3	556	34,5	67,4	31,1	578	29,1	71,1	1134	31,5	69,3
8072/3	115	7,1	64,2	37,8	96	4,8	72,7	211	5,9	68,0
8140/3	33	2,0	72,7	51,5	38	1,9	61,1	71	2,0	66,7
8720/3	18	1,1	–	–	52	2,6	89,7	70	1,9	–
8000/3	41	2,5	56,1	31,7	60	3,0	60,0	101	2,8	58,4
Всего	1612	100	63,0	34,7	1985	100	68,6	3597	100	66,1

*8070/3 — плоскоклеточный рак без дополнительного уточнения; 8071/3 — плоскоклеточный рак ороговевающий без дополнительного уточнения; 8072/3 — плоскоклеточный рак крупноклеточный неороговевающий; 8140/3 — аденокарцинома без дополнительного уточнения; 8720/3 — злокачественная меланома без дополнительного уточнения; 8000/3 — новообразование злокачественное.

*8070/3 — squamous cell carcinoma not otherwise specified; 8071/3 — keratinizing squamous cell carcinoma not otherwise specified; 8072/3 — large cell nonkeratinizing squamous cell carcinoma; 8140/3 — adenocarcinoma not otherwise specified; 8720/3 — malignant melanoma not otherwise specified; 8000/3 — malignant neoplasm.

уточнения, что указывало бы на дефекты заполнения документации. Однолетняя выживаемость по основным гистологическим рубрикам существенно возросла.

Выводы

Впервые проведенное в России популяционное исследование распространенности относительно редкого онкологического заболевания — рака вульвы — на основе базы данных популяционных раковых регистров показало рост заболеваемости среди женского населения страны. На этом фоне обнаружено снижение летальности больных на каждом году наблюдения, что отражает эффективность проводимых противораковых мероприятий. Однолетняя относительная выживаемость больных раком вульвы достигла 72,0 %, 5-летняя — 41,8 %. Тем не менее распределение

больных раком вульвы по стадиям обнаруживает преимущественное выявление заболевания на стадиях местно-распространенного опухолевого процесса у пациенток пожилого и старческого возраста, что отразилось на показателях выживаемости. Исследование показало, что однолетняя выживаемость при II стадии заболевания по сравнению с I стадией ниже на 12,2 %, а при III — уже на 38,6 %. Пятилетняя выживаемость при II стадии по сравнению с I стадией ниже на 22,2 %, а при III — на 49,6 %, т. е. почти в 4 раза ниже, чем при I стадии. Таким образом, дальнейшее повышение эффективности проводимых в стране противораковых мероприятий — всеобщей ежегодной диспансеризации населения — должно привести к повышению выявления ранних форм рака вульвы, а следовательно, к улучшению прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза. Практическая онкология 2006;7(4):189–96.
Urmancheeva A.F. Epidemiology of vulvar cancer. Risk and prognosis factors. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2006;7(4):189–96. (In Russ.).
2. Ильин А.А., Хаджимба А.С., Максимов С.Я. и др. Минимальный рак вульвы: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(3):64–70.
Ilyin A.A., Khadzhimba A.S., Maksimov S.Ya. et al. Minimal vulvar cancer: Literature review and own clinical observations. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2018;14(3):64–70. (In Russ.).
3. Муршудова С.Х., Чулкова О.В., Филоненко Е.В. Классификация, этиология, патогенез и диагностика предрака и начального рака вульвы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2013;2(1):63–7.
Murshudova S.Kh., Chulkova O.V., Filonenko E.V. Classification, etiology, pathogenesis and diagnostics of precancer and initial cancer of the vulva. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2013;2(1):63–7. (In Russ.).
4. Бохман Я.В., Таджибаева Ю., Нейштадт Э.Л. и др. Рак вульвы. Ташкент, 1996. 184 с.
Bokhman Y.V., Tadzhibaeva Yu., Neishtadt E.L. et al. Cancer of the vulva. Tashkent, 1996. 184 p. (In Russ.).
5. Кузнецов В.В., Мехтиев В.Н., Коржевская Е.В. и др. Рак вульвы: факторы прогноза, лечение. Современная онкология 2000;2(2):37–9.
Kuznetsov V.V., Mekhtiev V.N., Korzhevskaya E.V. et al. Vulvar cancer: Prognostic factors, treatment. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2000;2(2):37–9. (In Russ.).
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
Bokhman Ya.V. Handbook of Oncogynecology. Leningrad: Meditsina, 1989. 464 p. (In Russ.).
7. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry Summary Tables. Available at: <https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary>.
8. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2022 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin et al. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
9. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. СПб., 2023. 283 с.
Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, reliability of registration, survival of patients). Express information. Issue 6. Manual for doctors. Ed. by Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof. A.M. Belyaev. Saint Petersburg, 2023. 283 p. (In Russ.).
10. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2013. 289 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Edited by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2013. 289 p. (In Russ.).
11. Злокачественные новообразования в России в 2015 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, 2017. 250 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2015 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).
12. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 214 p. (In Russ.).

13. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2020 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
14. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
15. Справочник сопоставления кодов международной классификации болезней 9 и 10 пересмотров по классу новообразований. Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб., 1997. 92 с.
Handbook of comparison of codes of the international classification of diseases 9th and 10th revisions by class of neoplasms. Ed. by V.M. Merabishvili. Saint Petersburg, 1997. 92 p. (In Russ.).
16. Мерабишвили В.М. Медико-статистический терминологический словарь: методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников. 2-е изд., доп. СПб.: Издательские технологии, 2021. 120 с.
Merabishvili V.M. Medical and statistical terminology dictionary: a methodological manual for doctors, residents, postgraduate students and researchers. 2nd edn. Saint Petersburg: Izdatelskie tehnologii, 2021. 120 p. (In Russ.).
17. Survival of cancer patients in Europe: The EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Ed. by F. Berrino et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
18. Survival of cancer patients in Europe: The EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Ed. by F. Berrino et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
19. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J. et al. EURO CARE-3: The survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 5):1–155.
20. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T. et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO CARE-4 study. *Eur J Cancer* 2009;45.
21. De Angelis R., Sant M., Coleman M. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: Results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1
22. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Том 2, часть I. СПб.: КОСТА, 2011. 332 с.
Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Vol. 2, part I. Saint Petersburg: KOSTA, 2011. 332 p. (In Russ.).
23. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2, часть II. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: КОСТА, 2011. 408 с.
Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. 2nd edn, part II. Ed. by Yu.A. Shcherbuk. Saint Petersburg: KOSTA, 2011. 408 p. (In Russ.).
24. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 5. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Издательские технологии, 2020.
Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the North-Western Federal District of Russia (incidence, mortality, reliability of accounting, patient survival). Express information. Issue 5. Ed. by Prof. A.M. Belyaev, Prof. A.M. Shcherbakov. Saint Petersburg: Izdatelskie tehnologii, 2020. (In Russ.).
25. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.
Oncogynecology: Anational guideline. Ed. by A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Stilidi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p. (In Russ.).

Вклад авторов

В.М. Мерабишвили: разработка дизайна, подготовка табличного и иллюстративного материала, написание статьи;
И.В. Берлев, Е.А. Ульрих: научное редактирование статьи;
А.Ф. Урманчеева, Е.В. Бахидзе: анализ данных.

Authors' contributions

V.M. Merabishvili: design development, preparation of tables and illustrations, writing of the article;
I.V. Berlev, E.A. Ulrikh: scientific editing of the article;
A.F. Urmancheeva, E.V. Bakhidze: data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Мерабишвили / V.M. Merabishvili: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>
Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>
А.Ф. Урманчеева / A.F. Urmancheeva: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>
И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>
Е.В. Бахидзе / E.V. Bakhidze: <https://orcid.org/0000-0003-0317-8050>

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

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

Статья поступила: 11.10.2024. Принята к публикации: 31.10.2024. Опубликовано онлайн: 27.12.2024.
Article submitted: 11.10.2024. Accepted for publication: 31.10.2024. Published online: 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-44-51>



Анализ эффективности использования передвижных маммографов в субъектах Российской Федерации

Д.А. Каприн

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контакты: Дмитрий Андреевич Каприн kaprind@gmail.com

Цель исследования – изучить оснащение систем здравоохранения субъектов Российской Федерации передвижными маммографическими установками и оценить результаты их работы.

Материалы и методы. Источники информации об объемах работы передвижных маммографических установок – форма федерального статистического наблюдения № 30 по каждому из субъектов Российской Федерации. Для оценки зависимости между переменными использовались регрессионный анализ и данные из формы федерального статистического наблюдения № 7 за 2022 г.

Результаты. Показатели нагрузки на 1 маммографическую установку составили в 2022 г. в среднем $49,9 \pm 44,6$ выездов в год и варьировали в разных субъектах Российской Федерации от 3 до 130 выездов в год. Регрессионный анализ продемонстрировал, что только 4,3 % вариации показателя «доля случаев рака молочной железы, выявленных активно» зависит от объемов деятельности передвижных маммографов. При этом региональная вариация показателя «число принятых пациенток при выездах» не зависит ни от плотности населения, ни от объемов медицинской помощи в поликлиниках, а статистические связи между долей случаев рака молочной железы, выявленных активно, и числом пациенток, принятых при выездах передвижных маммографов, отсутствуют.

Выводы. Необходимо поставить под сомнение эффективность тотального обследования населения с использованием мобильной маммографии, а также персонализировать отбор контингентов для маммографии на основе оценки полигенного риска и семейного анамнеза.

Ключевые слова: маммография, передвижная маммографическая установка, рак молочной железы, скрининг рака молочной железы

Для цитирования: Каприн Д.А. Анализ эффективности работы передвижных маммографов в субъектах Российской Федерации. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):44–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-44-51>

The analysis of efficiency of use of mobile mammographs in territorial subjects of the Russian Federation

D.A. Kaprin

Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Dmitriy Andreevich Kaprin kaprind@gmail.com

Aim. To study equipment of health care systems of territorial subjects of the Russian Federation mobile mammography caravans and to estimate results of their work.

Materials and methods. Sources of information on volumes of work of mobile mammography caravans – a form of federal statistical observation No. 30 on each of territorial subjects of the Russian Federation. For assessment of dependences between variables the regression analysis and data from a form of federal statistical observation No. 7 for 2022 was used.

Results. Indicators of load of one mammography installation averaged in 2022 49.9 ± 44.6 departures a year and fluctuated in different territorial subjects of the Russian Federation from 3 to 130 departures in a year. The regression analysis showed that only 4.3 % of a variation of an indicator “the share of the cases of a breast cancer revealed actively” depends volumes of activity of mobile mammographs. At the same time the regional variation of an indicator “number

of the accepted patients at departures" does not depend neither on population density, nor on volumes of medical care in polyclinics, and statistical bonds between a share of the cases of a breast cancer revealed actively and number of the patients accepted at departures of mobile mammographs no.

Conclusion. It is necessary to call into question efficiency of total inspection of the population with use of mobile mammography and also to personalize selection of the contingents for mammography on the basis of assessment of polygenic risk and the family anamnesis.

Keywords: mammography, mobile mammography caravan, breast cancer, screening of a breast cancer

For citation: Kaprin D.A. The analysis of efficiency of use of mobile mammographs in territorial subjects of the Russian Federation. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):44–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-44-51>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является первостепенной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, что подчеркивает настоятельную необходимость в исследовательской сфере в прецизионных и эффективных методологиях, способствующих его раннему и точному выявлению. Важную роль в раннем выявлении РМЖ играет профилактическая (скрининговая) маммография. По мнению Л.Е. Комаровой (2008), маммографический скрининг способен снижать смертность от РМЖ [1]. При этом используются как стационарные, так и передвижные маммографические установки (ПМУ) [2, 3]. Вместе с тем, несмотря на мнения о перспективности использования ПМУ при ранней диагностике РМЖ и предраковых заболеваний, вклад этих комплексов в решение проблемы ранней диагностики РМЖ остается малоизученным.

Цель исследования — изучить оснащение систем здравоохранения субъектов Российской Федерации (РФ) ПМУ и оценить эффективность их работы.

Материалы и методы

Использованы методы контент-анализа, информационные и аналитические материалы российских и зарубежных исследователей. Для целей настоящего исследования была создана база данных с использованием сведений из форм федерального статистического наблюдения (ФСН) «Сведения о медицинской организации» (№ 30) и «Сведения о злокачественных новообразованиях» (№ 7) по каждому из субъектов РФ. Для оценки зависимостей между переменными использовался регрессионный анализ, выполненный на программе Statistical Product and Service Solutions v. 20.0 после проверки нормальности распределения данных.

Результаты

В 2022 г. в 75 субъектах РФ из 85 суммарно насчитывалось 324 ПМУ, которые выполнили 22,4 тыс. выездов и приняли 637,9 тыс. пациенток (табл. 1003 формы ФСН № 30), которым выполнены 878,5 тыс. рентгенологических скрининговых исследований, что составляет 10,8 % от общего числа рентгеновских

профилактических исследований молочных желез в 2022 г. (8141,5 тыс. исследований по данным табл. 5114 формы ФСН № 30).

В среднем в 2022 г. по субъектам РФ уровень обеспеченности населения объемами деятельности ПМУ составил $97,8 \pm 125,0$ принятой пациентки на 10 тыс. населения женского пола, или в среднем 28–29 обследованных пациенток за 1 выезд. По состоянию на конец 2022 г. мобильные медицинские подразделения для проведения маммографии отсутствовали в Псковской, Магаданской, Белгородской, Вологодской, Ярославской, Курганской, Липецкой, Курской областях, Москве, Ненецком автономном округе, Республике Карелия, Еврейской автономной области, Республике Марий Эл, Севастополе.

На рис. 1 представлена картограмма обеспеченности субъектов РФ объемами деятельности ПМУ в 2022 г.

Наиболее высокие показатели обеспеченности населения объемами деятельности ПМУ в 2022 г. были в следующих регионах: Республика Мордовия (660,1 принятой пациентки на 10 тыс. населения женского пола), Республика Калмыкия (483,0), Республика Коми (423,3), Кемеровская область (402,3), Кировская область (374,2), Пензенская область (346,6), Новгородская область (317,9), Республика Тыва (266,3). Наиболее низкие показатели обеспеченности были в Сахалинской области (2,6), Челябинской области (3,5), Калужской области (3,9), Республике Ингушетия (5,4), Московской области (7,0), Тверской области (7,5), Иркутской области (8,1), Республике Саха (Якутия) (8,6).

По данным формы ФСН № 7, в 2022 г. всего в РФ выявлено 75,8 тыс. случаев РМЖ (без выявленных посмертно), из них 29,5 тыс. случаев — активно. При средней по субъектам РФ доле активно выявленных в 2022 г. случаев РМЖ, составляющей $38,9 \pm 14,8$ %, данный показатель варьирует от 60 до 70 % в таких регионах, как Республика Коми, Республика Карелия, Республика Алтай, Тюменская область, Красноярский край, Волгоградская область, Тамбовская область, до менее 20 % в таких регионах, как Чеченская Республика, Республика Адыгея, Калужская область, Республика

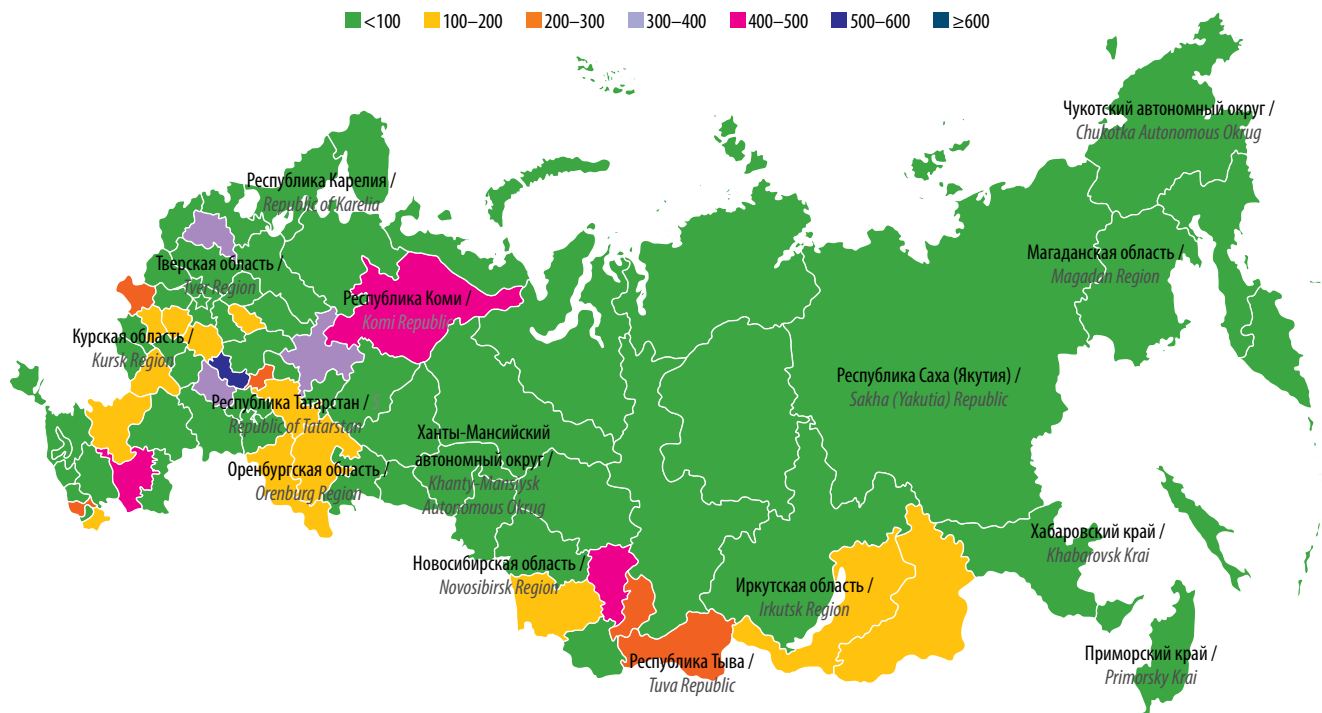


Рис. 1. Картограмма обеспеченности субъектов Российской Федерации объемами деятельности передвижных маммографов в 2022 г. (число принятых пациенток на 10 тыс. населения женского пола)

Fig. 1. Cartogram of the provision of the subjects of the Russian Federation with the volume of mobile mammographs in 2022 (the number of admitted women per 10,000 female population)

Хакасия, Республика Калмыкия, Кабардино-Балкарская Республика, Владимирская область, Костромская область, Республика Ингушетия.

При этом также увеличилась доля пациенток, имевших I–II стадию РМЖ, с $71,6 \pm 4,5$ % в среднем по субъектам РФ в 2020 г. до $73,7 \pm 4,8$ % в 2022 г. и продолжала расти, достигнув $75,2 \pm 4,9$ % в 2023 г.

Профилактическая маммография, в том числе на ПМУ, предназначена для активного и раннего выявления РМЖ. По правилам организации здравоохранения, интенсивность использования передвижных подразделений медицинских организаций должна быть выше в регионах с низкой плотностью населения.

В результате ранжирования субъектов РФ с учетом значений указанных показателей в 2022 г. установлено, что среди регионов ($n = 35$) с плотностью населения <15 человек на 1 км^2 выделены 10 регионов, которые относятся к группе лидеров по удельному весу случаев РМЖ (>50 % всех случаев), выявленных активно (см. табл. 1). При этом в 3 из них ПМУ в 2022 г. отсутствовали, а из числа других регионов только 1 субъект Федерации (Республика Коми) вошел

в двадцатку лидеров по годовым объемам деятельности ПМУ.

Таким образом, показатели активности выявления РМЖ и объемов деятельности ПМУ в регионах с низкой плотностью населения оказались несопоставимыми.

Регрессионный анализ подтвердил, что объемы работы ПМУ зависят не от плотности населения, и показал, что объемы деятельности ПМУ также не связаны с объемами медицинской помощи, оказанной в амбулаторно-поликлинических условиях¹. Хотя, следуя логике принципов организации медицинской помощи, чем интенсивнее в субъекте РФ работают обычные (недвижимые) поликлиники, тем меньше потребность населения в получении медицинских услуг в условиях передвижных медицинских подразделений.

Как видно на диаграммах модели линейной регрессии (рис. 2, 3), значения переменных сильно разбросаны друг относительно друга, а линия регрессии расположена почти параллельно оси X, что означает отсутствие связей между переменными. Коэффициент детерминации (R^2), характеризующий связь между значениями зависимых (число пациенток, принятых

¹Из-за несопоставимой с другими субъектами Российской Федерации плотности населения из выборки исключены Москва, Санкт-Петербург и Севастополь.

Таблица 1. Десять субъектов Российской Федерации с плотностью населения <15 человек на 1 км² и >50 % долей случаев рака молочной железы, выявленных активно

Table 1. Ten subjects of the Russian Federation with a population density of less than 15 people per 1 sq. km and more than 50 % of the proportion of breast cancer cases detected actively

Субъект Российской Федерации Subject of the Russian Federation	Выявлено в 2022 г. случаев рака молочной железы активно (без выявленных посмертно) Active cases of breast cancer were detected in 2022 (without posthumously detected)			Число пациенток, принятых на передвижных маммографических установках The number of women admitted to mobile mammography units	
	Всего, n Total, n	Доля случаев рака молочной железы, выявленных активно, % The proportion of breast cancer cases detected actively, %	Ранг среди 85 субъектов Российской Федерации Rank among 85 subjects of the Russian Federation	На 10 тыс. населения женского пола By 10,000 female population	Ранг среди 85 субъектов Российской Федерации Rank among 85 subjects of the Russian Federation
Республика Коми Republic of Komi	407	75,7	1	423,3	3
Республика Карелия Republic of Karelia	395	72,4	2	—	72
Республика Алтай Republic of Altai	55	67,3	3	98,3	27
Тюменская область Tyumen region	814	64,3	4	74,4	35
Красноярский край Krasnoyarsk Krai	1644	62,6	5	96,8	28
Ненецкий автономный округ Nenets Autonomous Okrug	14	57,1	8	—	72
Республика Саха (Якутия) Republic of Sakha (Yakutia)	227	56,4	9	8,6	63
Омская область Omsk Region	1080	51,4	15	49,1	44
Ханты-Мансийский автономный округ Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug	653	50,5	17	35,5	49
Курганская область Kurgan Region	309	50,5	18	—	72

при выездах ПМУ, на 10 тыс. населения женского пола) и независимых переменных (плотность населения, показатели обеспеченности населения объемами медицинской помощи, оказываемой в амбулаторно-поликлинических условиях) составил 0,014 и 0,003. Следовательно, только 1,4 % дисперсии переменной «число принятых пациенток при выездах ПМУ (на 10 тыс. населения женского пола)» было обусловлено влиянием со стороны переменной «плотность населения», и только 0,3 % — со стороны переменной, отражающей объемы медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.

Также нами выполнено измерение взаимосвязи между объемами деятельности ПМУ и долей сельского населения. По данным Росстата, на 1 января 2022 г.

удельный вес женского населения составлял в среднем по РФ 53,5 %, при этом среди городского населения — 54,2 %, среди сельского — 51,5 % [4]. Таким образом, удельный вес женского населения в сельских населенных пунктах всего на 2 процентных пункта меньше, чем в среднем по стране, и всего на 2,7 процентного пункта меньше, чем в городских населенных пунктах. Поэтому, с точки зрения правильной организации скрининга РМЖ, чем больше доля сельского населения (независимая переменная) в субъекте РФ (в среднем по субъектам РФ в 2022 г. — $29,7 \pm 13,4$ %), тем больше должны быть объемы деятельности ПМУ (зависимая переменная).

Также ожидалось, что существует положительная связь между долей случаев РМЖ, выявленных активно

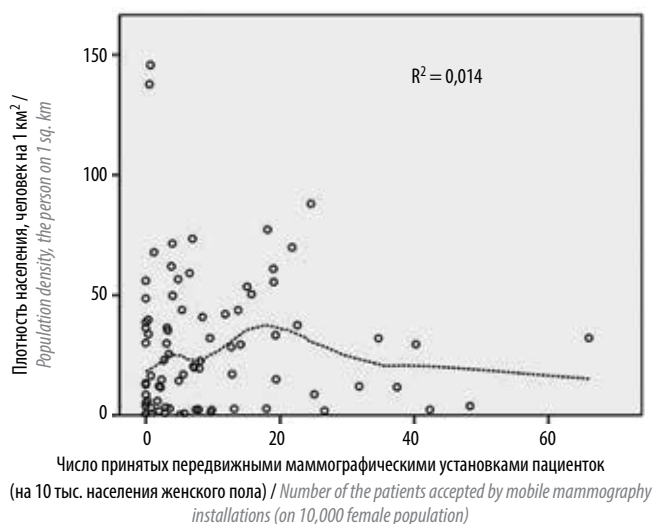


Рис. 2. Диаграмма модели линейной регрессии (локально взвешенной) между показателями плотности населения в субъектах Российской Федерации и числом принятых женщин при выездах передвижных маммографических установок (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.

Fig. 2. Diagram of a linear regression model (locally weighted) between population density indicators in the subjects of the Russian Federation and the number of women admitted at mobile mammography facilities (per 10,000 female population), 2022

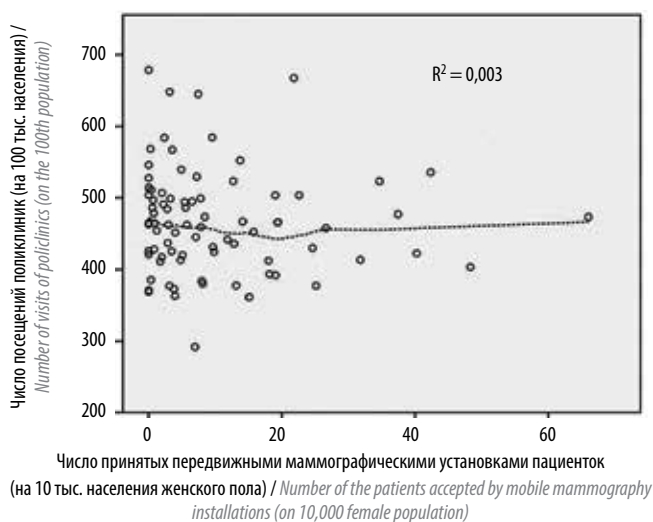


Рис. 3. Диаграмма модели линейной регрессии (локально взвешенной) между показателями обеспеченности населения объемами медицинской помощи, оказываемой в амбулаторно-поликлинических условиях субъекта Российской Федерации и числом принятых женщин при выездах передвижных маммографических установок (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.

Fig. 3. Diagram of a linear regression model (locally weighted) between indicators of population provision with the volume of medical care provided in outpatient clinics in the subject of the Russian Federation and the number of women admitted at mobile mammography facilities (per 10,000 female population), 2022

(в среднем по субъектам РФ в 2022 г. – $38,4 \pm 14,8$ %), и числом пациенток, принятых при выездах ПМУ.

Как видно на диаграммах моделей регрессии (рис. 4, 5), отражающих взаимное расположение на-

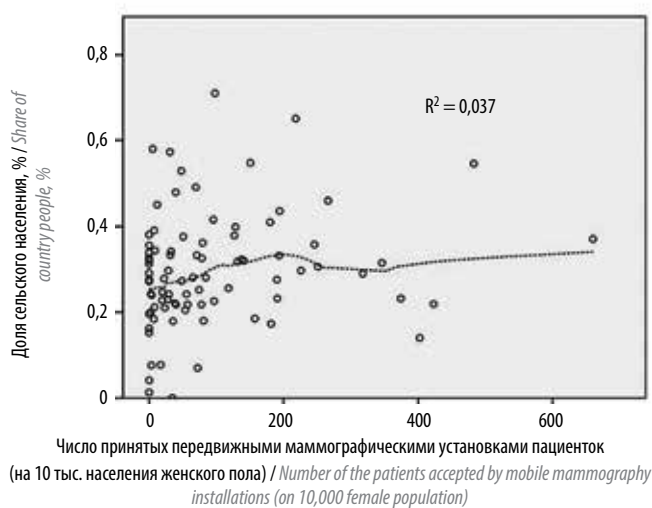


Рис. 4. Диаграмма модели линейной регрессии (локально взвешенной) между долей сельского населения в субъекте Российской Федерации и числом принятых пациенток при выездах передвижных маммографических установок (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.

Fig. 4. Diagram of the linear regression model (locally weighted) between the proportion of the rural population in the subject of the Russian Federation and the number of admitted women at mobile mammography facilities (per 10,000 female population), 2022

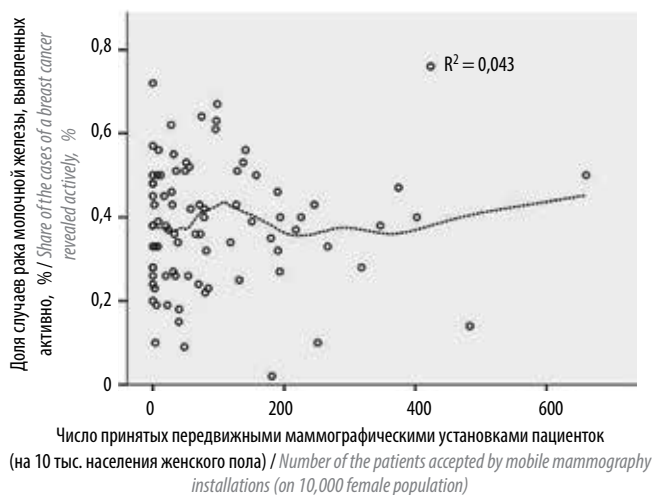


Рис. 5. Диаграмма модели линейной регрессии (локально взвешенной) между долей случаев рака молочной железы, выявленных активно, и числом принятых пациенток при выездах передвижных маммографических установок (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.

Fig. 5. Diagram of a linear regression model (locally weighted) between the proportion of breast cancer cases detected actively and the number of women admitted at mobile mammography facilities (per 10,000 female population), 2022

блюдаемых значений, а также линию регрессии (показывает, как изменение одной переменной влияет на значение другой), значения переменных сильно разбросаны друг относительно друга, а линия регрессии расположена почти параллельно оси X. Это означает отсутствие связей между рассматриваемыми переменными.

Коэффициент детерминации (R^2), характеризующий связь между значениями зависимой (объемы деятельности ПМУ, долей случаев РМЖ, выявленных активно) и независимой (доля сельского населения, число пациенток, принятых при выездах ПМУ) переменных, составил 0,037 и 0,043 соответственно. Следовательно, только 3,7 % дисперсии переменной «число принятых пациенток при выездах ПМУ (на 10 тыс. женского населения)» было обусловлено влиянием со стороны переменной «доля сельского населения», и только 4,3 % вариации показателя «доля случаев РМЖ, выявленных активно» обусловлено влиянием объемов деятельности ПМУ.

Таким образом, объемы деятельности ПМУ не зависят ни от плотности населения, ни от степени урбанизации региона, ни от обеспеченности населения первичной медико-санитарной помощью, а также не оказывают влияния на своевременность обнаружения РМЖ и не способствуют увеличению доли случаев РМЖ, выявленных активно.

При этом, несмотря на высокую стоимость, в ряде субъектов РФ передвижные маммографы недостаточно загружены. Так, например, по данным 2022 г., нагрузка на 1 передвижную установку для маммографии в среднем по субъектам РФ составляет $49,9 \pm 44,6$ выезда в год и варьирует от 130–154 выездов в Республике Северная Осетия – Алания, Красноярском крае, Пензенской и Воронежской областях, Республике Дагестан, Республике Алтай до всего 3–6 выездов в Омской и Сахалинской областях, Чукотском автономном округе, Приморском крае, Томской и Нижегородской областях.

Таким образом, дорогостоящая медицинская техника в разных субъектах РФ загружена крайне неравномерно. Если, например, принять за оптимальный уровень нагрузки на передвижные медицинские подразделения среднероссийские показатели 2022 г. (около 50 выездов в год), то в 35 из 75 регионов, имеющих ПМУ, данное оборудование используется неэффективно, так как число выездов в год в расчете на 1 подразделение в них ниже среднероссийских показателей. Всего в этих 35 регионах имеется 113 передвижных маммографов, на которых выполнено всего 2480 выездов, или в среднем 22 выезда на 1 маммограф в год. Если бы в этих регионах имеющиеся маммографы работали с минимальной (среднероссийской) нагрузкой, дополнительные объемы исследований могли бы составить около 3,0 тыс. выездов, или около 90,0 тыс. профилактических обследований, что составляет 14,1 % от объемов фактически выполненных обследований в 2022 г.

Обсуждение

Рак молочной железы – не только наиболее часто диагностируемый вид рака, но и основная причина смерти от рака среди женщин во всем мире. Примечательно, что мужчины также подвержены риску возможного развития РМЖ, причем прогноз для них намного хуже, чем для женщин [5].

Передвижная маммографическая установка – это мобильный медицинский комплекс для проведения рентгенологического скрининга РМЖ [6]. Стоимость таких комплексов довольно высока. Так, например, стоимость диагностического мобильного комплекса «Маммография», включающего маммографическую систему Planmed Clarity 2D (Финляндия) в базовой комплектации, по состоянию на май 2024 г. составляет 19,3 млн руб.², что почти в 7 раз (3,0 млн руб.) дороже стационарного цифрового маммографа GE Senographe Essential (США)³.

При этом вклад ПМУ в решение проблемы ранней и своевременной диагностики РМЖ остается неопределенным, а полезность расходов на их приобретение подвергается сомнению. Например, шведские исследователи утверждают, что из-за дороговизны затраты на ПМУ не оправданы даже для районов с низкой плотностью населения, поэтому лучше инвестировать в стационарные установки и образование определенных групп населения по вопросам самодиагностики рака и предраковых заболеваний молочной железы [7].

Наш анализ также показал, что в субъектах РФ объемы деятельности ПМУ не зависят ни от плотности населения, ни от степени урбанизации региона, ни от обеспеченности населения первичной медико-санитарной помощью, а также не оказывают влияния на своевременность обнаружения РМЖ и не способствуют увеличению доли случаев РМЖ, выявленных активно.

При этом в разрезе субъектов РФ имеет место крайне неравномерная нагрузка на передвижные подразделения медицинских организаций, измеренная по числу принятых пациенток на 1 подразделение. Анализ интенсивности использования ПМУ в субъектах РФ показал, что различия между регионами по числу выездов 1 установки в год достигают 50-кратных величин, а из-за простоя оборудования не менее 90,0 тыс. женщин, проживающих в регионах с низкой плотностью населения и степенью урбанизации, могли бы быть охваченными скрининговыми программами. Кроме того, эффективность профилактической рентгенографии молочной железы как метода раннего обнаружения РМЖ уже довольно длительное время

²По данным сайта АО «Швабе-Медицинская Компания». Производство и продажа мобильных медицинских комплексов. <https://shvabe-mc.ru/>.

³По данным сайта компании «Anytrans». <https://anytrans.ru/catalog/mammography/ge-essential/>.

находится под сомнением. В частности, В.И. Чиссов и соавт. в 2013 г. отмечали, что, учитывая «интервальные» (между 2 последовательными маммографиями), рентгеногегативные случаи РМЖ, ложноположительные и ложноотрицательные результаты маммографии, трудности диагностики рака *in situ*, радиационную нагрузку и невозможность выполнения маммографии у женщин молодого/репродуктивного возраста, большие экономические затраты государства, актуальным является внедрение в практику бездозовых технологий ранней диагностики РМЖ, в том числе микроволновой визуализации [8]. В последние годы исследователи также уделяют внимание молекулярной диагностике, разработке биосенсоров для обнаружения РМЖ с использованием различных биомаркеров [9].

В последние годы с развитием искусственного интеллекта, телемедицины, мобильных медицинских приложений и устройств интерес к использованию выездных форм оказания медицинской помощи населению снижается, особенно в экономически развитых зарубежных странах. В противоположность этим формам начинают развиваться модели оказания медицинской помощи на дому (так называемая модель «больница на дому» – *hospital at home*, *HaH*). Растущее количество фактических данных и достижения в области цифровых технологий здравоохранения изменяют традиционную культуру клинической практики и продвигают оказание медицинских услуг больничного уровня на дому как перспективную стратегию сокращения расходов на здравоохранение и улучшения результатов лечения пациентов [10, 11].

Зарубежные авторы часто указывают на преимущество маммографических скрининговых исследований, реализуемых с использованием искусственного интеллекта [12, 13]. Последние технологические достижения привели к появлению такого направления, как радиомика (количественный подход к медицинской визуализации, который направлен на улучшение имеющихся данных, доступных клиницистам, с помощью передового математического анализа с использованием искусственного интеллекта).

Аналого-цифровая революция привела к появлению большого разнообразия датчиков дистанционного мониторинга пациента и медицинской телеробототехники, в том числе используемой для скрининга

РМЖ. Например, группа китайских исследователей описывает работу телероботизированной ультразвуковой диагностической системы на базе 5G [14]. Эта система состоит из 2 сертифицированных подсистем: подсистемы ультразвукового исследования со стороны пациента (размещена на автомобиле) и подсистемы со стороны врача, соединенных сетью 5G. Подсистема со стороны врача оснащена пультом управления роботом, системой управления ультразвуковой визуализацией и системой аудио-видеосвязи, подсистема со стороны пациента – роботизированной рукой с 6 степенями свободы движения, портативной системой ультразвуковой визуализации с линейным матричным датчиком 5–12 МГц и системой аудиовидеосвязи. Обслуживание подсистемы пациента может осуществлять помощник со стажем работы 1 год. Стоит также отметить, что прогресс в области геномики и появление новых технологий секвенирования проложили путь для применения молекулярно-генетической диагностики при раннем выявлении и/или профилактике РМЖ вместо стремления к повальному рентгеновскому обследованию женщин в определенном возрастном диапазоне.

Выводы

Ресурсное оснащение региональных систем здравоохранения передвижными маммографами не подчиняется никаким закономерностям, а результаты работы этих подразделений не вносят ожидаемого вклада в решение проблемы раннего и активного выявления РМЖ. Во многих субъектах РФ указанные диагностические комплексы фактически простаивают, что ставит под сомнение полезность затрат на их приобретение. Будущие отношения между медициной и пациентом будут сильно зависеть от цифрового здравоохранения, а также от индивидуального риска развития заболевания. Хотя полученные результаты дают ценную информацию организаторам здравоохранения для принятия правильных стратегий оказания медицинской помощи вне медицинской организации, необходимы дополнительные исследования по оценке экономической эффективности тотальной мобильной маммографии, а также персонализация скрининга РМЖ на основе полигенного риска и семейного анамнеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Комарова Л.Е. Скрининговая маммография рака молочной железы. За и против? Сибирский онкологический журнал 2008;S2:9–14.
Komarova L.E. Screening mammography for breast cancer. Pros and cons? Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncological Journal 2008;S2:9–14. (In Russ.).
2. Ding S., Fontaine T., Serex M., Sá Dos Reis C. Strategies enhancing the patient experience in mammography: A scoping review. Radiography 2024;30(1):340–52.
DOI: 10.1016/j.radi.2023.11.016
3. Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Исследования и практика в медицине 2014;1(1):45–9.
Rasskazova E.A., Rozhkova N.I. Screening for early diagnosis of breast cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine 2014;1(1):45–9. (In Russ.).
4. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2022 года: Статистический бюллетень. М., 2022. 443 с.
Population of the Russian Federation by sex and age as of January 1, 2022: Statistical bulletin. Moscow, 2022. 443 p. (In Russ.).
5. Sanli A.N., Tekcan Sanli D.E., Altundag M.K., Aydogan F. Is there a survival difference between male and female breast cancer subtypes according to the prognostic staging system? A population-based cohort study. Am Surg 2023;90(4):788–99.
DOI: 10.1177/00031348231212588
6. Guillaume E., Rollet Q., Launay L. et al. Evaluation of a mobile mammography unit. Concepts and randomized cluster trial protocol of a population health intervention research to reduce breast cancer screening inequalities. Trials 2022;23(1):562.
DOI: 10.1186/s13063-022-06480-w
7. Masoom S. Analyzing the benefits and downsides of mobile mammography units in Sweden. 2022. Available at: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1686917/FULLTEXT01.pdf>.
8. Чиссов В.И., Солодкий В.А., Пак Д.Д. и др. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2013;1(2):46–51.
Chissov V.I., Solodkiy V.A., Pak D.D. et al. Breast cancer screening: History and prospects. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2013;1(2):46–51. (In Russ.).
9. Wang L. Early diagnosis of breast cancer. Sensors 2017;17(7):1572.
DOI: 10.3390/s17071572
10. Kanagala S.G., Gupta V., Kumawat S. et al. Hospital at home: emergence of a high-value model of care delivery. Egypt J Intern Med 2023;35(1):21. DOI: 10.1186/s43162-023-00206-3
11. Аксенова Е.И., Камынина Н.Н., Тимофеева А.С. Модель «стационар на дому»: опыт реализации в странах мира. Экспертный обзор. М., 2022. 42 с.
Aksenova E.I., Kamynina N.N., Timofeeva A.S. The “hospital at home” model: Implementation experience in countries around the world. Expert review. Moscow, 2022. 42 p. (In Russ.).
12. Pesapane F., De Marco P., Rapino A. et al. How radiomics can improve breast cancer diagnosis and treatment. J Clin Med 2023;12(4):1372. DOI: 10.3390/jcm12041372
13. Shamir S.B., Sasson A.L., Margolies L.R., Mendelson D.S. New frontiers in breast cancer imaging: The rise of AI. Bioengineering 2024;11(5):451. DOI: 10.3390/bioengineering11050451
14. Zhang Y.Q., Sun L.P., He T. et al. A 5G-based telerobotic ultrasound system provides qualified abdominal ultrasound services for patients on a rural island: A prospective and comparative study of 401 patients. Abdom Radiol 2023;49(3):942–57.
DOI: 10.1007/s00261-023-04123-5

ORCID автора / ORCID of author

Д.А. Каприн / D.A. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0002-1490-0427>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-52-61>

Заболееваемость и смертность от рака молочной железы в 2012–2022 гг. в Ташкенте

М.Д. Джураев¹, Ф.М. Джураев², А.Б. Кутлумуратов³, Д. Жолгасова⁴

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383;

²Tashkent Medical Park by Urologic Complex; Республика Узбекистан, 1001237 Ташкент, ул. Максуда Шейх-Заде, 7;

³кафедра онкологии Самаркандского государственного медицинского института; Республика Узбекистан, 100400 Самарканд, ул. Амира Темура, 18;

⁴отделение медицинской статистики Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, 100054 Ташкент, ул. Турсункулова, пр. Богистон, 171

Контакты: Фаррух Миржалолович Джураев fmd15707@gmail.com

Введение. В развитых странах рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частая форма локализации злокачественных новообразований у женщин.

Цель исследования – анализ заболеваемости РМЖ и смертности от него в г. Ташкенте за 2012–2022 гг. в интенсивных (ИП) и стандартизованных (международный стандарт Всемирной организации здравоохранения) по возрасту показателях (СП).

Материалы и методы. Изучены данные условного канцер-регистра, функционирующего при организационно-статистическом отделе Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан. Рассчитаны ИП и СП заболеваемости РМЖ и смертности от него в г. Ташкенте и проведен их статистический анализ.

Результаты. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в ИП среди женского населения г. Ташкента в период 2012–2022 гг. имела тенденцию к постепенному росту с заметным снижением в 2020 г. В СП в 2020 г. (основной год пандемии COVID-19) произошел «всплеск» заболеваемости злокачественными новообразованиями, в частности РМЖ, и СП смертности от них среди женского населения г. Ташкента по сравнению с остальными годами периода, главным образом за счет резкого возрастания их частоты среди женщин в возрасте 45–64 лет и старше.

Выводы. Выявленные факты связаны с практикой первичной диагностики и лечения РМЖ на основе обращаемости населения в медицинские учреждения и отсутствовавшей до 2023 г. систематической практикой ранней диагностики РМЖ (скрининга). Это необходимо учесть в дальнейшем развитии системы прогнозного контроля РМЖ в г. Ташкенте.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, смертность, скрининг

Для цитирования: Джураев М.Д., Джураев Ф.М., Кутлумуратов А.Б., Жолгасова Д. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в 2012–2022 гг. в Ташкенте. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):52–61. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-52-61>

Morbidity of breast cancer, and death rate from it in Tashkent during 2012–2022

M. D. Dzhusraev¹, F. M. Dzhusraev², A. B. Kutlumuratov³, D. Zholgasova⁴

¹Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan;

²Tashkent Medical Park by Urologic Complex; 7 Maksuda Sheikh-Zade St., Tashkent 1001237, Republic of Uzbekistan;

³Department of Oncology, Samarkand State Medical Institute; 18 Amira Temura St., Samarkand 100400, Republic of Uzbekistan;

⁴Department of Medical Statistics, Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 171 Tursunkulova St., Proezd Bogiston, Tashkent 100054, Republic of Uzbekistan

Contacts: Farrukh Mirzhalolovich Dzhusraev fmd15707@gmail.com

Background. In the developed countries breast cancer (BC) is the most frequent form of localization of malignant neoplasms at women.

Aim. The analysis of BC morbidity and death rates from it in Tashkent for 2012–2022 in intensive (IR) and standardized rates (SR) in the international standard of World Health Organization.

Materials and methods. Data of cancer-register which is functioning at organizational-statistical department of the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan were studied. The IR and SR of morbidity of BC and death rates from it in Tashkent are calculated.

Results. The female morbidity by malignant neoplasms (in IR) in Tashkent city gradually growth during 2012–2022, and it some decreases in 2020. SR in 2020 (the basic year of pandemic COVID-19) there was “splash” in 2020 morbidity by malignant neoplasms, in particular, BC, and SR of death rate from them among the female population of Tashkent in comparison with other years of this period. This occurred at the expense of increase of their frequencies (mainly) in women aged 45–64 years and older.

Conclusion. Detected facts are connected with practice of diagnostics and treatment of BC on the basis of spontaneous reference to a doctor of the population (generated in Uzbekistan for the last decades) and by absence of regular practice of early diagnostics BC (screening). These facts are important for further development of system of control of BC in Tashkent.

Keywords: breast cancer, incidence, mortality, screening

For citation: Dzhuraev M. D., Dzhuraev F. M., Kutlumuratov A. B., Zholgasova D. Morbidity of breast cancer, and death rate from it in Tashkent during 2012–2022. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):52–61. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-52-61>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) составляет около 25 % всех выявляемых злокачественных новообразований (ЗНО), наиболее агрессивен у женщин и затрагивает каждую из 7 (14 %) женщин в мире [1, 2]. Он составляет 5 % всех женских ЗНО и 22,9 % агрессивных ЗНО у женщин [3, 4]. В 2018 г. в мире выявлено >2 млн новых случаев РМЖ и 627 тыс. смертей от него [5]. РМЖ встречается у женщин почти в 100 раз чаще, чем у мужчин [6, 7], и считается самой распространенной формой локализации рака у женщин, особенно в социально и экономически развитых странах [2]. В 2010 г. примерно 3,6 млн женщин в мире имели 5 лет «стажа» РМЖ [8]. Он часто диагностируется у женщин трудоспособного возраста. При этом РМЖ — одна из наиболее изученных локализаций ЗНО и одна из форм рака, наиболее поддающихся контролю. Совершенствование онкологической помощи населению Узбекистана ориентировано на удовлетворение потребности в высоких технологиях профилактики, диагностики больных [9].

Внедрение новых клинических стандартов в региональных филиалах Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан приобрело систематический характер с середины 2017 г., тогда же в стране были предприняты шаги по совершенствованию медицинской статистики, что позволило инициировать новый этап становления системы контроля ЗНО. Серьезные перспективы ее

развития связаны с визуально доступными ЗНО, включая РМЖ. Заболеваемость РМЖ характеризует его выявляемость, смертность же — эффективность специального лечения и последующего контроля, влияющего на продолжительность ремиссии и качество жизни пациентов. Тщательный их анализ значим для принятия адресных прогнозных решений по профилактике, диагностике и лечению РМЖ, особенно в условиях крупного города с компактным проживанием населения.

Цель исследования — анализ заболеваемости РМЖ и смертности от него в 2012–2022 г. по г. Ташкенту в интенсивных и стандартизованных (по возрасту) показателях (ИП и СП) с упором на период систематического освоения новых клинических стандартов 2018–2022 гг.

Материалы и методы

Методология современного подхода к проблеме рака, в том числе РМЖ, основана на принципе динамического контроля заболевания, который схематически можно изобразить следующим образом (рис. 1).

Описательная и аналитическая эпидемиология позволяют судить о закономерностях распространения РМЖ в пространстве контролируемой популяции, процессах, связанных с причиной РМЖ, зная которые, можно контролировать соответствующие риски с учетом факторов, которые невозможно контролировать [10]. Практики общей и ранней диагностики (скрининга) позволяют контролировать структуру заболеваемости

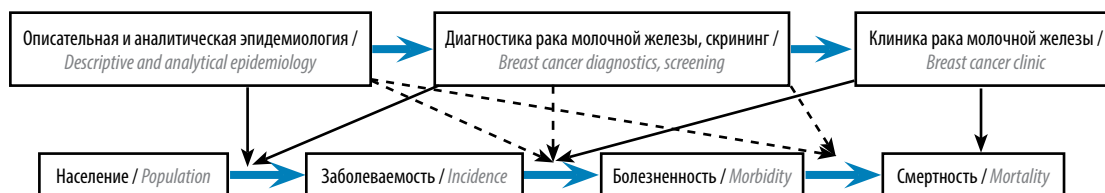


Рис. 1. Методы онкомаммологии
Fig. 1. Oncomammology methods

РМЖ, от чего во многом зависит уровень заболеваемости РМЖ и смертности от него. Клинические мероприятия позволяют развивать специальную диагностику РМЖ и его лечение и тем самым дополнительно влиять на уровень заболеваемости РМЖ и смертности от него.

Эти 3 уровня контроля РМЖ – эпидемиологический, общий и ранний диагностический, и специальный, диспансерный – предполагают мониторинговые исследования их эффективности на региональном уровне и потребность в развитии региональных канцер-регистров. Но исследования такого рода могут опираться на условные канцер-регистры. Условный канцер-регистр поддерживается, в частности, организационно-статистическим отделом Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан начиная с 2017 г. Материалы этого отдела

и условного канцер-регистра использованы нами для расчетов ИП и СП и их анализа на основе общепринятых рекомендаций онкостатистики [11–13]. При этом применяли соответствующие пакеты стандартных компьютерных программ. Оценивали величину групповых и долевых средних (M), их стандартные ошибки (m). О различиях сравниваемых показателей судили по *t*-критерию Стьюдента–Фишера и 95 % интервалам достоверности. При интерпретации показателей смертности в ИП и СП учитывали, что возрастная структура населения города относительно «молода» по сравнению со структурой мирового стандарта (международный стандарт Всемирной организации здравоохранения).

Результаты

Из табл. 1–4 видно, что заболеваемость ЗНО женского населения г. Ташкента в период 2012–2022 гг. на 100 тыс. человек в ИП в разных возрастных группах

Таблица 1. Интенсивные и стандартизованные (международный стандарт Всемирной организации здравоохранения) по возрасту показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями всех локализаций на 100 тыс. женщин г. Ташкента в 2012–2022 гг. и значения 95 % доверительного интервала для них

Table 1. Intensive and standardized (international standard of the World Health Organization) by age incidence rates of malignant neoplasms of all localizations per 100,000 women in Tashkent in 2012–2022 and the values of 95 % confidence interval for them

Год Year	Интенсивный показатель Intensive rate	Мировой стандарт (Всемирная организация здравоохранения) World standard (World Health Organization)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Интенсивный показатель Intensive rate	Мировой стандарт (Всемирная организация здравоохранения) World standard (World Health Organization)
2012	148,2	129,6	146,4 ÷ 150,0	127,9 ÷ 131,3
2013	164,4	143,9	162,6 ÷ 166,2	142,2 ÷ 145,6
2014	163,9	143,8	162,1 ÷ 165,7	142,1 ÷ 145,4
2015	170,9	152,1	169,1 ÷ 172,6	150,4 ÷ 153,7
2016	158,2	138,7	156,5 ÷ 160,0	137,0 ÷ 140,3
2017	182,3	159,3	180,6 ÷ 184,0	157,7 ÷ 160,9
2018	201,6	175,9	199,9 ÷ 203,3	174,3 ÷ 177,5
2019	195,4	172,2	193,7 ÷ 197,1	170,7 ÷ 173,8
2020	157,3	270,2	155,7 ÷ 158,9	268,0 ÷ 272,4
2021	195,4	173,4	193,8 ÷ 197,0	171,8 ÷ 174,9
2022	180,7	160,9	179,1 ÷ 182,3	159,4 ÷ 162,4
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	186,1	164,5	185,4 ÷ 186,8	163,8 ÷ 165,2

Таблица 2. Интенсивные и стандартизованные (международный стандарт Всемирной организации здравоохранения) по возрасту показатели заболеваемости раком молочной железы на 100 тыс. женщин г. Ташкента в 2012–2022 гг. и значения 95 % доверительного интервала для них
Table 2. Intensive and standardized (international standard of the World Health Organization) by age incidence rates of breast cancer per 100,000 women in Tashkent in 2012–2022 and the values of 95 % confidence interval for them

Год Year	Интенсивный показатель Intensive rate	Мировой стандарт (Всемирная организация здравоохранения) World standard (World Health Organization)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Интенсивный показатель Intensive rate	Мировой стандарт (Всемирная организация здравоохранения) World standard (World Health Organization)
2012	41,8	37,0	40,0 ÷ 43,6	35,3 ÷ 38,7
2013	45,9	40,6	44,1 ÷ 47,7	38,9 ÷ 42,3
2014	43,9	38,7	42,1 ÷ 45,6	37,0 ÷ 40,4
2015	50,5	44,9	48,8 ÷ 52,3	43,2 ÷ 46,5
2016	43,3	38,3	41,6 ÷ 45,1	36,6 ÷ 39,9
2017	47,6	42,3	45,9 ÷ 49,3	40,7 ÷ 44,0
2018	58,6	51,4	56,9 ÷ 60,3	49,8 ÷ 53,0
2019	62,3	55,4	60,6 ÷ 64,0	53,8 ÷ 57,0
2020	47,5	83,5	45,8 ÷ 49,2	81,3 ÷ 85,7
2021	61,5	55,1	59,8 ÷ 63,1	53,6 ÷ 56,7
2022	55,9	50,3	54,3 ÷ 57,5	48,7 ÷ 51,8
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	57,2	51,0	56,5 ÷ 58,0	50,3 ÷ 51,7

Таблица 3. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в разных по возрасту группах женского населения г. Ташкента (впервые взятые на учет со злокачественными новообразованиями на 100 тыс. женщин г. Ташкента в 2012–2022 гг.)

Table 3. Incidence of malignant neoplasms in different age groups of the female population of Tashkent (first registered cases of malignant neoplasms per 100,000 women in Tashkent in 2012–2022)

Год Year	Интенсивный показатель Intensive rate					Абсолютное число больных Absolute number of patients				
	Все возрасты All ages	0–14 лет 0–14 years	15–44 года 15–44 years	45–64 года 45–64 years	≥65 лет ≥65 years	Все возрасты All ages	0–14 лет 0–14 years	15–44 года 15–44 years	45–64 года 45–64 years	≥65 лет ≥65 years
2012	148,2	4,6	42,9	305,5	591,1	1748	13	220	808	707
2013	164,4	7,3	50,4	319,3	681,2	1965	21	262	856	826
2014	163,9	7,6	52,5	320,6	663,8	1969	22	274	864	809
2015	170,9	7,2	52,1	500,0	338,7	2069	21	274	1358	416
2016	158,2	7,8	50,2	301,7	659,1	1950	23	269	834	824
2017	182,3	7,8	54,5	349,2	772,9	2325	24	302	999	1000
2018	201,6	11,1	69,6	395,9	767,9	2615	34	393	1167	1021
2019	195,4	14,9	71,4	405,1	679,4	2605	47	414	1220	924
2020	157,3	4,1	116,6	637,0	1096,8	2173	34	378	990	771
2021	195,4	9,0	71,0	404,1	716,3	2781	31	439	1282	1029
2022	180,7	12,7	60,1	375,4	682,7	2670	46	385	1227	1012
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	186,1	11,60	67,02	380,3	679,7	12844	192	2009	5886	4757

Окончание табл. 3
End of the table 3

Год Year	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval				
	Все возрасты All ages	0–14 лет 0–14 years	15–44 года 15–44 years	45–64 года 45–64 years	≥65 лет ≥65 years
2012	146,4 ÷ 150,0	0,9 ÷ 8,3	40,2 ÷ 45,7	301,7 ÷ 309,3	585,4 ÷ 596,7
2013	162,6 ÷ 166,2	3,7 ÷ 11,1	47,7 ÷ 53,2	315,5 ÷ 323,0	675,6 ÷ 686,8
2014	162,1 ÷ 165,7	4,0 ÷ 11,3	49,8 ÷ 55,2	316,8 ÷ 324,4	658,2 ÷ 669,4
2015	169,1 ÷ 172,6	3,6 ÷ 10,9	49,4 ÷ 54,8	496,2 ÷ 503,8	333,1 ÷ 344,3
2016	156,5 ÷ 160,0	4,2 ÷ 11,4	47,6 ÷ 52,9	298,0 ÷ 305,4	653,6 ÷ 664,7
2017	180,5 ÷ 184,0	4,3 ÷ 11,4	51,9 ÷ 57,1	345,5 ÷ 352,8	767,5 ÷ 778,3
2018	199,9 ÷ 203,3	7,6 ÷ 14,7	67,0 ÷ 72,2	392,3 ÷ 399,5	762,6 ÷ 773,3
2019	193,7 ÷ 197,1	11,4 ÷ 18,3	68,8 ÷ 74,0	401,5 ÷ 408,6	674,1 ÷ 684,7
2020	155,6 ÷ 159,0	1,9 ÷ 6,2	113,2 ÷ 120,1	632,1 ÷ 642,0	1089,4 ÷ 1104,1
2021	193,8 ÷ 197,0	5,7 ÷ 12,3	68,5 ÷ 73,5	400,6 ÷ 407,6	711,2 ÷ 721,5
2022	179,1 ÷ 182,3	9,5 ÷ 16,0	57,6 ÷ 62,5	372,0 ÷ 378,8	677,6 ÷ 687,8
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	185,4 ÷ 186,9	10,1 ÷ 13,1	65,9 ÷ 68,1	378,7 ÷ 381,9	677,3 ÷ 682,0

имела тенденцию к постепенному росту с заметным снижением в 2020 г. (основной год пандемии COVID-19). Вместе с тем на этот же год приходится «всплеск» показателей заболеваемости ЗНО в СП (международный стандарт Всемирной организации здравоохранения), что связано с возрастной структурой женского населения города.

Аналогичная картина отмечена при анализе ИП заболеваемости РМЖ (табл. 4). Сравнивая показатели 95 % доверительного интервала, можно заключить, что этот рост статистически значим (на уровне $p < 0,05$) в репродуктивном возрасте (15–44 года) и в возрасте 45–64 и старше 65 лет. Эти различия в тенденциях изменения ИП и СП в 11-летний период естественно связывать хотя бы отчасти с особенностями возрастной структуры женского населения города (по сравнению со структурой возрастного стандарта Всемирной организации здравоохранения). Однако этих объяснений недостаточно.

В табл. 5–8 приведены смертность (ИП и СП) среди женщин г. Ташкента, больных ЗНО всех локализаций и РМЖ, на 100 тыс. человек за тот же период и 95 % интервалы достоверности этих показателей. Смертность женщин от ЗНО всех локализаций и РМЖ варьировала в пределах, близких к $80-90^{0}_{/0000}$. И вновь отмечается явный «всплеск» значений СП смертности в 2020 г., главным образом за счет резкого возрастания смертности среди женщин 45 лет и старше, особенно 65 лет и старше, что также логично связывать с коронавирусной пандемией, пик которой пришелся на 2020 г.

Одновременный рост и заболеваемости, и смертности от ЗНО и РМЖ в СП и снижение заболеваемости ими в ИП мы объясняем следующим образом. Сложившаяся практика оказания врачебной помощи основана на обращаемости населения в первичные медицинские учреждения города; при ней онкологическая настороженность врачей общей сети, обычно

Таблица 4. Заболеваемость раком молочной железы в разных по возрасту группах женского населения г. Ташкента (впервые взятые на учет со злокачественными новообразованиями на 100 тыс. женщин г. Ташкента в 2012–2022 гг.)

Table 4. Breast cancer incidence in different age groups of the female population of Tashkent (first registered cases of malignant neoplasms per 10000 women in Tashkent in 2012–2022)

Год Year	Абсолютное число больных Absolute number of patients					На 100 тыс. женщин Per 10000 women				
	Все возраста All ages	0–14 лет 0–14 years	15–44 года 15–44 years	45–64 года 45–64 years	≥65 лет ≥65 years	Все воз- раста All ages	0–14 лет 0–14 years	15–44 года 15–44 years	45–64 года 45–64 years	≥65 лет ≥65 years
2012	493	0	72	289	132	41,8	0	14,1	109,3	110,4
2013	549	0	85	296	168	45,9	0	16,4	110,4	138,6
2014	527	0	75	289	163	43,9	0	14,4	107,2	133,8
2015	612	0	69	451	92	50,5	0	13,1	166,1	74,9
2016	534	0	82	280	172	43,3	0	15,3	101,3	137,6
2017	607	0	103	339	165	47,6	0	18,6	118,5	127,5
2018	760	0	123	402	235	58,6	0	21,8	136,4	176,8
2019	831	0	157	457	217	62,3	0	27,1	151,7	159,5
2020	656	0	138	343	175	47,5	0	42,6	220,7	248,9
2021	875	0	170	447	258	61,5	0	27,5	140,9	179,6
2022	826	0	147	435	244	55,9	0	22,9	133,1	164,6
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	3948	0	735	2084	1129	57,2	0	24,5	134,6	161,3
Год Year	95 % доверительный интервал для заболеваемости раком молочной железы женщин г. Ташкента 95 % confidence interval for breast cancer incidence in women in Tashkent									
	Все возрасты All ages	0–14 лет 0–14 years	15–44 года 15–44 years	45–64 года 45–64 years	≥65 лет ≥65 years					
2012	40 ÷ 43,6	0 ÷ 8,8	11,3 ÷ 16,8	105,5 ÷ 113,0	104,7 ÷ 116,0					
2013	44,1 ÷ 47,7	0 ÷ 8,8	13,6 ÷ 19,1	106,6 ÷ 114,2	133,0 ÷ 144,2					
2014	42,1 ÷ 45,6	0 ÷ 8,8	11,7 ÷ 17,1	103,5 ÷ 111,0	128,1 ÷ 139,4					
2015	48,8 ÷ 52,3	0 ÷ 8,8	10,4 ÷ 15,82	162,3 ÷ 169,8	69,3 ÷ 80,5					
2016	41,6 ÷ 45,1	0 ÷ 8,8	12,6 ÷ 18,0	97,6 ÷ 105,0	132,0 ÷ 143,2					
2017	45,9 ÷ 49,3	0 ÷ 8,8	16,0 ÷ 21,2	114,8 ÷ 122,2	122,1 ÷ 133,0					
2018	56,9 ÷ 60,3	0 ÷ 8,8	19,2 ÷ 24,4	132,8 ÷ 140	171,4 ÷ 182,1					
2019	60,6 ÷ 64,0	0 ÷ 8,8	24,5 ÷ 29,7	148,2 ÷ 155,3	154,2 ÷ 164,9					
2020	45,8 ÷ 49,2	0 ÷ 8,8	39,1 ÷ 46,0	215,7 ÷ 225,7	241,6 ÷ 256,3					
2021	59,8 ÷ 63,1	0 ÷ 8,8	25,0 ÷ 30	137,4 ÷ 144,4	174,4 ÷ 184,8					
2022	54,3 ÷ 57,5	0 ÷ 8,8	20,5 ÷ 25,4	129,7 ÷ 136,5	159,5 ÷ 169,7					
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018– 2022	56,5 ÷ 58,0	0 ÷ 8,8	23,4 ÷ 25,6	133,1 ÷ 136,2	159,0 ÷ 163,6					

Таблица 5. Интенсивные и стандартизованные (международный стандарт Всемирной организации здравоохранения) по возрасту показатели смертности больных со злокачественными новообразованиями всех локализаций на 100 тыс. женщин г. Ташкента в 2012–2022 гг. и значения 95 % доверительного интервала для них

Table 5. Intensive and standardized (international standard of the World Health Organization) by age mortality rates of patients with malignant neoplasms of all localizations per 100,000 women in Tashkent in 2012–2022 and the values of the 95 % confidence interval for them

Год Year	Интенсивный показатель Intensive rate	Мировой стандарт (Всемирная организация здравоохранения) World standard (World Health Organization)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Интенсивный показатель Intensive rate	Мировой стандарт (Всемирная организация здравоохранения) World standard (World Health Organization)
2012	94,4	81,0	92,6 ÷ 96,2	79,3 ÷ 82,7
2013	101,3	86,6	99,5 ÷ 103,2	84,9 ÷ 88,2
2014	90,3	77,8	88,5 ÷ 92,2	76,1 ÷ 79,4
2015	102,3	89,3	100,5 ÷ 104,2	87,6 ÷ 90,9
2016	96,6	82,7	94,8 ÷ 98,3	81,1 ÷ 84,4
2017	99,1	84,6	97,4 ÷ 100,8	83,0 ÷ 86,2
2018	89,8	76,1	88,1 ÷ 91,5	74,5 ÷ 77,7
2019	80,2	68,2	78,5 ÷ 81,9	66,6 ÷ 69,8
2020	74,5	125,3	72,8 ÷ 76,2	123,1 ÷ 127,4
2021	71,0	60,9	69,4 ÷ 72,7	59,4 ÷ 62,4
2022	69,3	59,6	67,7 ÷ 70,9	58,1 ÷ 61,1
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	76,8	65,6	76,1 ÷ 77,5	64,9 ÷ 66,3

Таблица 6. Смертность от злокачественных новообразований (на 100 тыс.) по возрасту

Table 6. Mortality from malignant neoplasms (per 100,000) by age

Год Year	0–14 лет 0–14 years	15–44 года 15–44 years	45–64 года 45–64 years	≥65 лет ≥65 years
2012	2,5	16,4	172,8	472,4
2013	1,0	18,1	165,6	552,6
2014	4,9	18,6	151,0	465,2
2015	3,8	16,2	289,4	290,7
2016	3,4	18,1	154,1	525,6
2017	2,9	15,5	159,7	550,3
2018	2,0	16,5	144,9	480,6
2019	0,9	13,1	142,1	413,2
2020	0,6	23,5	232,9	833,6
2021	1,2	12,3	111,6	401,7
2022	1,1	10,3	108,6	404,1
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	1,3	12,9	124,4	423,4

Таблица 7. Интенсивные и стандартизованные (международный стандарт Всемирной организации здравоохранения) по возрасту показатели смертности больных раком молочной железы на 100 тыс. женщин г. Ташкента в 2012–2022 гг. и значения 95 % доверительного интервала для них
Table 7. Intensive and standardized (international standard of the World Health Organization) by age mortality rates of breast cancer patients per 100,000 women in Tashkent in 2012–2022 and the values of 95 % confidence interval for them

Год Year	Интенсивный показатель Intensive rate	Мировой стандарт (Всемирная организация здравоохранения) World standard (World Health Organization)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Интенсивный показатель Intensive rate	Мировой стандарт (Всемирная организация здравоохранения) World standard (World Health Organization)
2012	21,7	18,7	19,9 ÷ 23,5	17,0 ÷ 20,3
2013	22,1	19,1	20,3 ÷ 23,9	17,4 ÷ 20,8
2014	21,1	18,3	19,3 ÷ 22,8	16,6 ÷ 19,9
2015	26,3	23,1	24,6 ÷ 28,1	21,5 ÷ 24,8
2016	23,2	19,9	21,4 ÷ 25,0	18,3 ÷ 21,5
2017	25,4	21,7	23,7 ÷ 27,1	20,1 ÷ 23,4
2018	22,0	18,8	20,3 ÷ 23,8	17,2 ÷ 20,4
2019	19,1	16,4	17,4 ÷ 20,8	14,8 ÷ 17,9
2020	16,6	28,1	15,0 ÷ 18,3	26,0 ÷ 30,3
2021	16,2	13,9	14,5 ÷ 17,8	12,4 ÷ 15,5
2022	19,1	16,5	17,5 ÷ 20,7	15,0 ÷ 18,0

Таблица 8. Смертность в интенсивных показателях (на 100 тыс. населения) женщин, больных раком молочной железы, разного возраста и 95 % доверительные интервалы для них за 2020 г. и в среднем за год периода 2018–2022 гг.
Table 8. Mortality in intensive rates (per 100,000 population) of women with breast cancer of different ages and 95 % confidence intervals for them for 2020 and on average per year for the period 2018–2022

Период Period	М, %	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	М, %	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
	0–14 лет 0–14 years		15–44 года 15–44 years	
2020	0,1	0,0 ÷ 0,3	4,6	3,7 ÷ 5,5
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	0,3	0,2 ÷ 0,4	3,2	2,9 ÷ 3,5
	45–64 года 45–64 years		≥65 лет ≥65 years	
2020	56,0	52,9 ÷ 59,0	182,1	176,6 ÷ 187,6
В среднем за 1 год в 2018–2022 гг. Average for 1 year in 2018–2022	32,7	31,7 ÷ 33,7	97,2	95,5 ÷ 98,9

проводящих первичную диагностику ЗНО, играет важную роль. Очевидно, на нее наложили свой отпечаток обстоятельства, сопровождавшие пандемию COVID-19. Так, в 2020 г. отмечено заметное снижение частоты новых случаев ЗНО в США, объясненное задержками сбора данных в условиях пандемии COVID-19, в том

числе влиянием карантинных мероприятий на ставшую рутинной в развитых странах практику скрининга рака [14, 15]. Поэтому в таких странах можно ожидать в будущем временного учащения выявления рака на поздних стадиях по сравнению с частотой его выявления до пандемии.

В нашем же случае пандемия по меньшей мере не сказалась на учете больных и плановом приеме первичными медицинскими учреждениями г. Ташкента и на работе специализированной поликлиники при Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан, где обычно устанавливается окончательный диагноз. Всему этому способствуют компактное проживание трехмиллионного населения и развитая инфраструктура крупного современного города. Что касается скрининга РМЖ, то систематический характер он предположительно приобретет в Узбекистане на опыте выполнения 2-летней Национальной программы маммоскрининга, стартовавшей уже после пика пандемии – с 01.01.2023. Поэтому «всплеск» в 2020 г. в Ташкенте заболеваемости и смертности от ЗНО, в том числе от РМЖ, требует отдельного уточнения.

На наш взгляд, этот «всплеск» связан с тем, что обстоятельства, сопровождавшие пандемию COVID-19, не повлияли на эффективность диагностического обслуживания населения г. Ташкента в 2020 г., основанного на обращении граждан в медучреждения. Систематической практики ранней диагностики ЗНО, в частности скрининга РМЖ, в Узбекистане еще нет. Это позволяет объяснить рост СП заболеваемости ЗНО, в частности РМЖ, и смертности среди онкологических больных в г. Ташкенте. Общеизвестна подверженность лиц старшего возраста иммунодефицитным состояниям, а также вполне ожидаем рост риска смерти онкологических больных на фоне пандемии COVID-19, поскольку химиотерапия, лучевая терапия и радикальная операция при ЗНО (связанная, как правило, с серьезными хирургическими травмами) снижают естественный иммунитет. Пандемия COVID-19 усугубила проявления уже имеющейся патологии [14] и вполне ожидаемо привела к учащению смертей среди ранее выявленных и леченных онкологических больных и вновь выявленных в 2020 г. случаев ЗНО, что объясняет «всплеск» смертности от ЗНО в СП, включая РМЖ, в городе Ташкенте.

В целом уровень заболеваемости РМЖ и смертности от него в г. Ташкенте определяется 3 факторами (тоже сложно структурированными):

- 1) материально-технической оснащенностью медицинских учреждений и способностью врачебных кадров успешно решать задачи первичной диагностики ЗНО, в том числе ранней, и последующей специализированной диагностикой и лечением;
- 2) полнотой охвата обслуживанием жительниц города, по собственной инициативе обращающихся в медучреждения, и уровнем онкологической на-

стороженности специалистов общей сети и профилей, смежных со специализированным онкологическим профилем;

- 3) развитием практики ранней диагностики РМЖ (маммоскрининга).

Первые 2 фактора реализуются на фоне существующей обращаемости населения за врачебной помощью и формируют поток пациентов города на этапе специализированного онкологического обслуживания, не испытывая серьезного влияния со стороны вынужденных карантинных мер. Практика же ранней диагностики (скрининга) увеличивает поток выявленных случаев РМЖ и, следовательно, показатель заболеваемости ЗНО (выявляемости их), отодвигая при этом риск онкологической смерти на поздний возраст. Оба обстоятельства (обращаемость населения за врачебной помощью и степень налаженности практик скрининга), с которыми связано формирование потока онкологических больных, должны приниматься во внимание при интерпретации онкологической заболеваемости и смертности, особенно в условиях эпидемий, на фоне которых снижается естественный иммунитет обслуживаемого населения, в особенности среди лиц старших возрастов.

Выводы

1. Заболеваемость ЗНО в ИП среди женского населения г. Ташкента в период 2012–2022 гг. на 100 тыс. человек имела тенденцию к постепенному росту с некоторым снижением в 2020 г. В СП эта тенденция была заметно нивелирована.
2. При этом в «основной» год пандемии COVID-19 (2020) произошел даже «всплеск» СП заболеваемости ЗНО всех локализаций, в частности РМЖ, и смертности от них среди женского населения г. Ташкента по сравнению с остальными годами 11-летнего периода, главным образом за счет резкого возрастания их частоты среди женщин в возрасте 45–64 лет и старше.
3. Эти факты связаны не столько с самой пандемией COVID-19 и сопровождающими ее обстоятельствами, сколько с особенностями организации первичной диагностики РМЖ и специального лечения больных. В частности, они требуют учета 2 основных практик первичной диагностики и лечения РМЖ: на основе стихийной обращаемости населения в медицинские учреждения (сформированной в Узбекистане за предыдущие десятилетия) и на основе активной ранней диагностики РМЖ (скрининга), формирование которой только начато. Подобный учет будет иметь большое значение для развития прогнозного управления онкомаммологической службой города в ближайшей перспективе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGuire A., Brown J.A., Malone C. et al. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers* 2015;7(2):908–29.
- World Cancer Report. WHO, 2014. Ch. 1.1.
- Breast Cancer: Prevention and Control. WHO, 2015. Available at: <https://web.archive.org/web/20150906121739/http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>.
- World Cancer Report. IARC, 2008. Available at: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf.
- 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. *J Cancer Clin* 2018;68(6):394–424.
- Male Breast Cancer Treatment. NCI, 2014. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/malebreast/HealthProfessional>.
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
- Olopade O.L., Falkson C.I. Breast Cancer in Women of African Descent. Springer Science & Business Media, 2010. P. 5.
- Постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-2866 от 04.04.2017, № ПП-5130 от 27.05.2021 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан». Resolutions of the President of the Republic of Uzbekistan. No. PP-2866 dated 04.04.2017, No. PP-5130 dated 27.05.2021 “On measures for the further development of the oncology service and improvement of oncology care for the population of the Republic of Uzbekistan”. (In Russ.).
- Doll R., Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI* 1981;66(6):1191–308.
- Kirkwood B.R., Sterne J.A.S. Essential Medical Statistics. 2nd edn. Oxford, 2003. 512 p.
- Лакин Г.Ф. Биометрия: Учебное пособие для биологических специальностей вузов. 4-е изд. М.: Высшая школа, 1990. 352 с. Lakin G.F. Biometrics: Textbook for biological specialization of higher education institutions. 4th edn. Moscow: Vysshaya Shkola, 1990. 352 p. (In Russ.).
- Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. 2-е изд. Часть I. СПб., 2015. 223 с. Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guide for doctors. 2nd edn. Part I. Saint Petersburg, 2015. 223 p. (In Russ.).
- Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2020;26(31):4579–88. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579
- Mariotto A.B., Feuer E.J., Howlander N. et al. Interpreting cancer incidence trends: Challenges due to the COVID-19 pandemic. *JNCI* 2023;115(9):1109–11. DOI: 10.1093/jnci/djad086

Вклад авторов

М.Д. Джураев, Ф.М. Джураев, А.Б. Кутлумуратов, Д. Жолгасова: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание статьи.

Authors' contributions

M.D. Dzhuraev, F.M. Dzhuraev, A.B. Kutlumuratov, D. Zholgasova: development of the study design, data collection and analysis, writing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-62-69>

Prevention of tumors in treating fibrocystic breast diseases using *Vitex agnus-castus*-based herbal remedy

N.A. Omarbayeva^{1,2}, D.R. Kaidarova^{1,2}, D.Kh. Omarov², A. Askandirova², Kh. Keskin³, A.Zh. Abdrakhmanova^{1,2}, S.A. Yessenkulova¹, T.G. Goncharova², A.K. Jakipbayeva¹

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94 Tole bi St., Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

²Kazakh Institute of Oncology and Radiology; 91 Prospekt Abaya, Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

³Ankara University; Döğol Caddesi, Ankara 06100, Turkey

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

Background. Oncologists notice an increasing prevalence of female reproductive system pathological conditions that lead to benign and malignant diseases of mammary glands. Fibrocystic breast diseases (FBD) occur in approximately 80 % of women of reproductive age worldwide. Currently, there is no single widely accepted treatment for FBD. The therapy mainly includes surgery and hormonal treatment. A few herbal medicines effective against FBD include *Vitex agnus-castus* (VAC) medications. According to many studies, the absence of timely targeted preventive therapy puts patients with FBD at risk of developing malignant tumors. FBD is a risk factor for cancer development and turns into cancer in 3–6 % of patients.

Aim. To assess the effectiveness of VAC against FBD.

Materials and methods. In this study, 150 women aged 40+ with FBD were randomly assigned to the treatment group ($n = 78$) or the controls ($n = 72$). The groups were similar in demographic characteristics, including age, parity, menopause, history of abortions, family history of breast cancer, and alcohol and tobacco consumption. The treatment group received two tablets of VAC extract (each containing 162 mg) daily for six months. At baseline, weeks 12 and 24, all participants were evaluated using a visual analog scale and ultrasound examination.

Results. Breast pain decreased significantly in the treatment group, and the median visual analog scale scores at weeks 12 and 24 decreased significantly compared to baseline in the treatment group (89.7 % at baseline, 76.9 % at week 12, and 42.3 % at week 24) compared to the controls (66.3 % at baseline, 63.9 % at week 12 and 61.1 % at week 24). Furthermore, the breast ultrasound findings at weeks 12 and 24 revealed that regression rates in the treatment group were significantly higher than in the control arm (46.2 % vs. 6.9 % at week 12; 55.1 % vs. 8.3 % at week 24).

Conclusion. VAC is effective in managing patients with FBD. VAC treatment efficacy can be evaluated using a visual analog scale and ultrasound examination. The herbal remedy VAC extract used in this treatment for patients with FBD has proven effective in preventing breast cancer.

Keywords: fibrocystic breast disease, mastalgia, *Vitex agnus-castus*, herbal medicine

For citation: Omarbayeva N.A., Kaidarova D.R., Omarov D.Kh. et al. Prevention of tumors in treating fibrocystic breast diseases using *Vitex agnus-castus*-based herbal remedy. Опухоль женской репродуктивной системы = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):62–9. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-62-69>

Профилактика новообразований при лечении фиброзно-кистозных заболеваний молочной железы с использованием растительного лекарственного средства *Vitex agnus-castus*

Н.А. Омарбаева^{1,2}, Д.К. Кайдарова^{1,2}, Д.Х. Омаров², А. Аскандирова², Х. Кескин³, А.Ж. Абдрахманова², С.А. Есенкулова¹, Т.Г. Гончарова², А.К. Джакипбаева¹

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; Республика Казахстан, 050000 Алматы, ул. Тole би, 94;

²Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии; Республика Казахстан, 050000 Алматы, проспект Абая, 91;

³Университет Анкары; Турция, 06100 Анкара, Döğol Caddesi

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

Введение. Увеличение распространенности патологических состояний женской репродуктивной системы, приводящих к доброкачественным и злокачественным заболеваниям молочных желез, является актуальной проблемой для онкологов. Фиброзно-кистозные заболевания молочной железы (fibrocystic breast diseases, FBD) встречаются примерно у 80 % женщин репродуктивного возраста во всем мире. В настоящее время не существует единого общепринятого метода лечения FBD. Терапия в основном включает хирургическое вмешательство и гормональное лечение. Некоторые растительные лекарственные средства, эффективные против FBD, включают препараты *Vitex agnus-castus* (VAC). Во многих научных работах показано, что пациентки с FBD при отсутствии своевременной целенаправленной профилактической терапии входят в группу риска развития злокачественной опухоли. FBD является фактором риска развития рака и переходит в рак у 3–6 % пациенток.

Цель исследования – оценить эффективность экстракта VAC против FBD.

Материалы и методы. В этом исследовании 150 женщин в возрасте 40+ лет с FBD были случайным образом распределены в 2 группы: группа терапии ($n = 78$) и контрольная группа ($n = 72$). Группы были схожи по демографическим характеристикам, включая возраст, число детей, менопаузу, аборт в анамнезе, семейный анамнез рака молочной железы, а также употребление алкоголя и табака. Участницы из группы терапии получали по 2 таблетки экстракта VAC (каждая по 162 мг) ежедневно в течение 6 мес (24 нед). Результаты лечения всех участниц оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы и ультразвукового исследования в начале эксперимента, через 12 и 24 нед.

Результаты. Боль в груди значительно уменьшилась в группе лечения, а средние баллы по визуально-аналоговой шкале на 12-й и 24-й неделях значительно снизились по сравнению с исходным уровнем в группе терапии (89,7 % – на исходном уровне, 76,9 % – на 12-й неделе и 42,3 % – на 24-й неделе) по сравнению с контрольной группой (66,3 % – на исходном уровне, 63,9 % – на 12-й неделе и 61,1 % – на 24-й неделе). Кроме того, по данным ультразвукового исследования молочных желез на 12-й и 24-й неделях показатели регресса в группе терапии были значительно выше, чем в контрольной группе (46,2 % против 6,9 % на 12-й неделе; 55,1 % против 8,3 % на 24-й неделе).

Выводы. VAC эффективен при лечении пациенток с FBD. Эффективность лечения VAC можно оценить с помощью визуально-аналоговой шкалы и ультразвукового исследования. Растительный экстракт VAC, использованный в данном исследовании при лечении пациенток с FBD, доказал свою эффективность в профилактике рака молочной железы.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь молочной железы, масталгия, *Vitex agnus-castus*, фитотерапия

Для цитирования: Омарбаева Н.А., Кайдарова Д.К., Омаров Д.Х. и др. Профилактика новообразований при лечении фиброзно-кистозных заболеваний молочной железы с использованием растительного лекарственного средства *Vitex agnus-castus*. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):62–9.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-62-69>

Background

Fibrocystic breast disease (FBD) is a benign hormone-dependent change in breast tissue. It is a general term that includes different variants of nodular and cystic formations and areas of fibrosis, fibroadenomatosis, and other changes in the mammary glands [1]. The prevalence of FBD ranges from 30 % to 60 % and usually affects women aged 30 to 50 years [2]. In most cases, these changes do not require medical intervention, while some cases can turn into premalignant histological conditions, increasing the risk of developing breast cancer [3, 4]. Most cases of FBD are asymptomatic, and patients seek medical help only if they experience breast pain. Sixty percent of women with fibrocystic breast disease experience breast pain [5]. Pain may or may not be acute, varying from mild to severe intensity, and is generally described as a burning or nagging sensation. It can occur in one or both breasts; the upper outer quadrant is the most common localization. Breast pain can last from a few minutes to several days and severely affects quality of life. Evaluation of fibrocystic breast disease starts with a review of the patient's history. If a patient has breast pain, it is essential to assess its duration, location,

severity, relationship to the menstrual cycle, and impact on daily life [6].

Lifestyle changes, proper nutrition, and certain non-pharmacological agents have a positive effect. Few herbal medicines are considered the most effective and safe in treating FBD, especially *Vitex agnus-castus* (VAC) medications [7]. VAC is a deciduous shrub native to the Mediterranean, Europe, and Central Asia. Its main pharmacodynamic effect is reducing the increased level of prolactin due to the dopaminergic effect, which contributes to the narrowing of the ducts, reducing the activity of proliferative processes and the formation of connective tissue, eliminating corpus luteum insufficiency, and normalizing estrogen-progesterone disorders through the hypothalamic-pituitary system. The drug significantly reduces swelling of the mammary glands, reduces pain, and promotes the reverse development of degenerative changes in breast tissue [8, 9]. VAC extracts are included in the drug Mastodynon, which has been used to treat many female pathologies, including menstrual disorders (amenorrhea, dysmenorrhea), premenstrual syndrome, corpus luteum insufficiency, hyperprolactinemia, infertility, acne, menopause, and lactation disorders [7, 10–13].

Few studies with limited cohorts have evaluated VAC effectiveness against FBD. Therefore, the pharmacodynamic abilities of drugs involving VAC cast doubt. Therefore, we evaluated the role of VAC in managing FBD using a pain measurement scale as a subjective evaluation and ultrasound as an objective evaluation.

Materials and methods

Participants. In this study, 150 patients with FBD were included in this prospective trial at the Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). The diagnosis was made by considering the patient's complaints, performing a physical examination, and reviewing the ultrasound evaluation of the mammary glands. Patients over 40 years of age initially underwent mammography screening to exclude breast cancer. The patients were randomly assigned to the control group ($n = 72$) or the treatment group ($n = 78$) based on their hospital admission order.

The study included women aged 18 to 80 years diagnosed with FBD and able to meet with investigators as scheduled. However, women who were pregnant or breastfeeding at the time of enrollment had severe chronic comorbidities such as cancer, diabetes mellitus, systemic blood diseases, neuralgia, or suffered from mental illness or legal incompetence were excluded from the study. Furthermore, women who had previously participated in another clinical trial were not eligible to participate in this one.

Procedure. In the study, pain was considered persistent if it lasted more than 3 months, regardless of treatment. During the 6-month study period, the treatment group received two tablets daily containing 162 mg of VAC. The controls did not receive VAC pills but were still followed and monitored the same as the treatment group.

Objective and subjective methods were used to evaluate the effectiveness of treatment. Subjective methods included measuring the intensity of breast pain using a visual analog scale [14] ranging from "no pain" to "unbearable pain" and a set of pictures depicting various facial expressions ranging from a smile to a face with pain (Fig. 1).

To ensure an objective evaluation, the same investigator examined by touch and ultrasound at baseline and weeks 12 and 24 after treatment using the same tools. The state of the breast tissue was evaluated based on ultrasound findings. It was classified as progression (increase in size and/or number of cysts or fibrosis), stabilization (no clinically significant changes), or regression (partial or complete clinical response) [15].

The subgroups were compared using the Kolmogorov–Smirnov test for normality and the Levene test to assess whether the group variances were homogeneous. The Mann–Whitney U test was then used to determine whether the groups had significant differences in median (minimum–maximum) values due to their skewed distribution. Frequencies and percentages were presented to describe categorical variables.

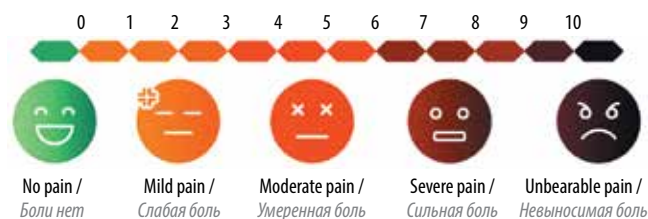


Fig. 1. Common pain measurement scale: the 11-point numeric scale from "no pain" to "unbearable pain" and the 5-point verbal rating scale (0 – no pain, 1–3 – mild pain, 4–6 – moderate pain, 7–9 – severe pain, 10 – unbearable pain)

Рис. 1. Обобщенная шкала измерения боли: 11-балльная числовая шкала от «отсутствия боли» до «невыносимой боли» и 5-балльная словесная шкала оценки (0 – боли нет, 1–3 – слабая боль, 4–6 – умеренная боль, 7–9 – сильная боль, 10 – невыносимая боль)

When comparing subgroups, the Bonferroni method was used; if there was no difference between the groups, it was shown with the same letter; if there was a difference, it was shown with a different letter. The association between the groups and categorical variables was assessed with univariate analysis using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. A p -value less than 0.05 was considered significant for all statistical purposes. The IBM SPSS Statistics package v. 25.0 for Windows (USA) was used for calculations.

Results

The median age of the patients in the study cohort at baseline was 38.5 (18 to 77) years. There was no significant age difference between the treatment and control groups ($p = 0.219$). Most participants were Kazakh: 85.3 % of all study participants, 84.6 % of the treatment group, and 86.1 % of the controls. More than half of the patients had fibroadenosis. The groups were similar in terms of menopause, nulliparity, history of abortions, and family history of breast cancer. They were also similar in terms of alcohol consumption and smoking status. More detailed information is presented in Table 1.

Discussion

118/150 participants (78.7 %) had breast pain at baseline, including 70 (89.7 %) in the treatment group and 48 (66.3 %) among the controls. These numbers decreased significantly in the treatment group (76.9 % at week 12 and 42.3 % at week 24), with no significant decrease among the controls (63.9 % at week 12 and 61.1 % at week 24). Additionally, the median visual analog scale scores at weeks 12 and 24 decreased significantly in the treatment group compared to the controls (Fig. 2).

The breast ultrasound findings at weeks 12 and 24 revealed that the regression rates in the treatment group were significantly higher than among the controls (46.2 % vs. 6.9 % at week 12; 55.1 % vs. 8.3 % at week 24). Stable rates were significantly higher in the control group at both visits. However, the progression rates were similar for both groups at both visits (Table 2).

Table 1. Main characteristics of the study cohort

Таблица 1. Основные характеристики исследуемой когорты

Parameter Показатель	n (%) or median (minimum—maximum) n (%) или медиана (минимум—максимум)			P
	Total number of study participants, n = 150 Общее число участников исследования, n = 150	Treatment group, n = 78 (52 %) Группа терапии, n = 78 (52 %)	Control group, n = 72 (48 %) Контрольная группа, n = 72 (48 %)	
Age, years Возраст, лет	38.5 (18–77)	36.5 (18–73)	40 (21–77)	0.219*
Ethnicities, n (%): Этническая принадлежность, n (%):				
Kazakh казахи	128 (85.3)	66 (84.6)	62 (86.1)	—
Russian русские	18 (12.0)	8 (10.3)	10 (13.9)	
Uighurs уйгуры	4 (2.7)	4 (5.1)	—	
Diagnosis, n (%): Диагностика, n (%):				
cysts киста	36 (24)	21 (26.9)	15 (20.8)	0.706**
duct ectasia эктазия протоков	17 (11.3)	10 (12.8)	7 (9.7)	
fibroadenoma фиброаденома	12 (8.0)	6 (7.7)	6 (8.3)	
fibroadenosis фиброаденоз	85 (56.7)	41 (52.6)	44 (61.1)	
Menopause, n (%) Менопауза, n (%)	35 (23.3)	18 (23.1)	17 (23.6)	0.938***
Pregnancy, n (%): Беременность, n (%):				
nulliparity нулипартность	50 (33.3)	27 (34.6)	23 (31.9)	0.729***
childbirth роды	100 (66.7)	51 (65.4)	49 (68.1)	
History of abortions, n (%) История аборт, n (%)	40 (26.7)	20 (25.6)	20 (27.8)	0.767***
Alcohol consumption, n (%) Употребление алкоголя, n (%)	5 (3.3)	2 (2.6)	3 (4.2)	—
Smoking status, n (%) Статус курения, n (%)	5 (3.3)	1 (1.3)	4 (5.6)	—
Family history of breast cancer, n (%) Семейный анамнез рака молочной железы, n (%)	15 (10)	8 (10.3)	7 (9.7)	0.576***

*The Mann–Whitney U test was used.

**The chi-square and Bonferroni methods were used to compare subgroups.

***The chi-square was used to compare subgroups. n – number of patients.

*Использовался U-критерий Манна–Уитни.

**Для сравнения подгрупп использовались критерий χ^2 и метод Бонферрони.

***Для сравнения подгрупп использовался критерий χ^2 . n – число пациенток.

Analysis of the relationship of these ultrasound findings with the underlying diagnoses showed that a significantly higher regression rate in the treatment group was primarily due to patients with fibroadenosis. Table 3 provides more details on the underlying pathological diagnosis and the response to treatment.

Fibrocystic breast disease occurs in at least 1 in 3 women of premenopausal age. More than half of them experience breast pain. It is interesting to note that some types of FBD respond well to pharmacotherapy while others do not. This randomized, placebo-controlled study evaluated the effectiveness of VAC in patients with persistent breast

Table 2. Objective responses based on ultrasound results, n (%)

Таблица 2. Объективные ответы на основе результатов ультразвукового исследования, n (%)

Parameter Показатель	Treatment group, n = 78 Группа терапии, n = 78	Control group, n = 72 Контрольная группа, n = 72	p
Baseline Исходный уровень			
Stable Стабилизация	78 (100)	72 (100)	—
Week 12: 12-я неделя:			
stable стабилизация	38 (48.7) ^a	60 (83.3) ^b	<0.001*
progression прогрессирование	4 (5.1) ^a	7 (9.7) ^a	
regression регресс	36 (46.2) ^a	5 (6.9) ^b	
Week 24: 24-я неделя:			
stable стабилизация	27 (34.6) ^a	55 (76.4) ^b	<0.001*
progression прогрессирование	8 (10.3) ^a	11 (15.3) ^a	
regression регресс	43 (55.1) ^a	6 (8.3) ^b	

*The chi-square test and Bonferroni method were used to compare subgroups.

^{a, b} Same letter indicates the lack of difference between the subgroups; different letters indicate a difference in the results. n – number of patients.

*Для сравнения подгрупп использовались критерий χ^2 и метод Бонферрони.

^{a, b} Одна и та же буква указывает на отсутствие различий между подгруппами; разные буквы указывают на разницу в результатах. n – число пациенток.

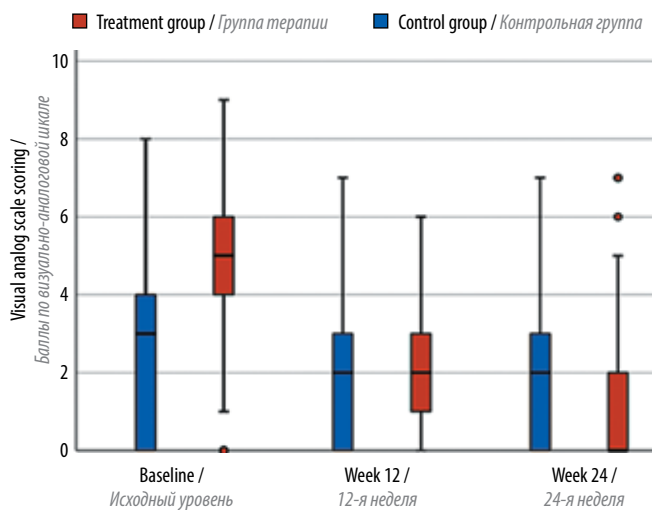


Fig. 2. Box plot graph of treatment and control groups at baseline, weeks 12 and 24

Рис. 2. Гистограммы распределения по группам (контрольная группа, группа терапии) на исходном уровне, на 12-й и 24-й неделях

pain due to FBD using subjective and objective responses to treatment.

Several randomized, placebo-controlled clinical trials have reported using VAC-containing drugs to treat mastalgia, fibrotic, and cystic changes in the mammary

gland [10–13]. In a trial in Tabriz, Iran, M. Mirghafourvand et al. evaluated only daily breast pain using the Cardiff Pain Chart. In another study, VAC resulted in significantly higher regression rates in the treatment group than in the controls [12].

The study by M. Halaska et al., pioneers in the treatment of FBD, showed that breast pain in patients with FBD decreased significantly in the VAC treatment group. As in our study, VAC was effective in reducing the intensity of cyclical breast pain compared to placebo [10]. Another comparative study by A. Zeqiri et al. showed even better results, with a 50 % complete response after VAC treatment [13]. In our study, VAC reduced pain by 55.1 % in regression, especially in duct ectasia and fibroadenosis.

As is known, the main pharmacodynamic effect of VAC is reducing the increased level of prolactin due to the dopaminergic effect, which contributes to the narrowing of the ducts, reducing the activity of proliferative processes and the formation of connective tissue, eliminating corpus luteum insufficiency, and normalizing estrogen-progesterone disorders through the hypothalamic-pituitary system. That is, the drug significantly reduces swelling and pain in the mammary glands [8, 9]. V. Bernard et al. reported the benefit of antiprolactin drugs in cyclical and non-cyclical mastalgia [16].

Table 3. Distribution of ultrasound findings at weeks 12 and 24 considering the underlying diagnosis, n

Таблица 3. Распределение результатов ультразвукового исследования на 12-й и 24-й неделях с учетом основного диагноза, n

Diagnosis Диагноз	Week 12 12-я неделя			Week 24 24-я неделя		
	Control group, n = 72 Контрольная группа, n = 72	Treatment group, n = 78 Группа терапии, n = 78	Total Всего	Control group, n = 72 Контрольная группа, n = 72	Treatment group, n = 78 Группа терапии, n = 78	Total Всего
Cyst Киста						
Regression Регресс	2 ^{a*}	9 ^{a*}	11	3 ^{a*}	10 ^{a*}	13
Stable Стабилизация	12 ^{a*}	10 ^{b*}	22	9 ^{a*}	7 ^{a*}	16
Progression Прогрессирование	1 ^{a*}	2 ^a	3	3 ^a	4 ^a	7
Duct ectasia Эктазия протоков						
Regression Регресс	0 ^{a*}	5 ^{b*}	5	0 ^{a*}	5 ^{b*}	5
Stable Стабилизация	6 ^{a*}	4 ^{a*}	10	5 ^{a*}	2 ^{b*}	7
Progression Прогрессирование	1 ^{a*}	1 ^{a*}	2	2 ^{a*}	3 ^{a*}	5
Fibroadenoma Фиброаденома						
Regression Регресс	1 ^{a*}	4 ^{a*}	5	1 ^{a*}	4 ^{a*}	5
Stable Стабилизация	4 ^{a*}	2 ^{a*}	6	4 ^{a*}	2 ^{a*}	6
Progression Прогрессирование	1 ^{a*}	0 ^a	1	1 ^{a*}	0 ^{a*}	1
Fibroadenosis Фиброаденомотоз						
Regression Регресс	2 ^{a*}	18 ^{b*}	20	2 ^{a*}	24 ^{b*}	26
Stable Стабилизация	38 ^{a*}	22 ^{b*}	60	37 ^{a*}	16 ^{b*}	53
Progression Прогрессирование	4 ^{a*}	1 ^{a*}	5	5 ^{a*}	1 ^{a*}	6
All patients Все пациенты						
Regression Регресс	5 ^{a*}	36 ^{b*}	41	6 ^{a*}	43 ^{b*}	49
Stable Стабилизация	60 ^a	38 ^{b*}	98	55 ^{a*}	27 ^{b*}	82
Progression Прогрессирование	7 ^{a*}	4 ^{a*}	11	11 ^{a*}	8 ^{a*}	19
Total Всего	72	78	150	72	78	50

*The chi-square test and Bonferroni method were used to compare subgroups.

^{a, b}Same letter indicates the lack of difference between the subgroups; different letters indicate a difference in the results. n – number of patients.*Для сравнения подгрупп использовались критерий χ^2 и метод Бонферрони.^{a, b}Одна и та же буква указывает на отсутствие различий между подгруппами; разные буквы указывают на разницу в результатах. n – число пациенток.

M.A. Thorat et al. (2021) observed significant pain relief in 75 % of patients treated with tamoxifen 20 mg/day for 3 months, which outperforms the results of our study. However, antiestrogen therapy has a wide range of side effects, such as hot flushes (27 %) and vaginal discharge (17 %) [17].

Equally important is the unevidenced ability of VAC to prevent breast cancer. Therefore, we plan to use the cohort of this study for future research on breast cancer prevention in a high-risk group.

In our study, persistent pain decreased significantly from baseline to week 24 (89.7 % to 42.3 %) in the treatment group but remained in the placebo group (66.3 % to 61.1 %). We observed a significant decrease in the pain rate and intensity in the treatment group. We applied objective and subjective methods to evaluate treatment results, and our study provides new information on VAC prescribing in FBD.

Ultrasound evaluation confirmed a statistically significant contribution of VAC in the regression of duct ectasia and fibroadenoma, as well as the stabilization of breast cystic disease. No recent comparative study has utilized objective methods to evaluate the effectiveness of VAC.

Conclusion

The study showed VAC's significant effectiveness in managing FBD. VAC could be included in the drug list of the national protocol for the treatment of benign breast diseases.

Limitations of the study. The limitations of our study were the disuse of placebo drugs, the absence of double-blindness, and the short duration of the study that did not allow the evaluation of long-term results. The differences in VAC effectiveness in various types of benign breast pathology that we found should be evaluated in future studies.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaydarova D.R., Abdrakhmanova A.Zh., Omarbaeva N.A. et al. Therapeutic effectiveness of toremifene in the treatment of dys hormonal disorders of the mammary glands. *Pharmacy of Kazakhstan* 2020;10:12–6. Available at: http://pharmkaz.kz/wp-content/uploads/2021/01/2020-10-Фармация-Казахстана-10_2020c.pdf.
- Malherbe K., Khan M., Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551609/>.
- Rafieian-Kopaei M., Movahedi M. Systematic review of premenstrual, postmenstrual and infertility disorders of *Vitex agnus-castus*. *Electron Physician* 2017;9(1):3685–9. DOI: 10.19082/3685
- Feng Y., Spezia M., Huang S. et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* 2018;5(2): 77–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001
- Egwuonwu O.A., Anyanwu S.N., Chianakwana G.U., Ihekwoaba E.C. Breast Pain: Clinical pattern and aetiology in a breast clinic in Eastern Nigeria. *Niger J Surg* 2016;22(1):9–11. DOI: 10.4103/1117-6806.169822
- ElSherif A., Valente S.A. Management of mastalgia. *Surg Clin North Am* 2022;102(6):929–46. DOI: 10.1016/j.suc.2022.06.001
- Csupor D., Lantos T., Hegyi P. et al. *Vitex agnus-castus* in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind, randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019;47:102190. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.08.024
- Kulagina N.V. Treatment for mastalgia in the presence of diffuse mastopathy in female patients during the menopausal transition period. *Reprod Endocrinol* 2017;(38):81–5. Available at: <http://reproduct-endo.com/article/view/119842/114529>.
- Seidlova-Wuttke D., Wuttke W. The premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy, and infertility often have common roots: Effects of extracts of chaste berry (*Vitex agnus-castus*) as a solution. *Clin Phytosci* 2017;3:6. DOI: 10.1186/s40816-016-0038-z
- Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus-castus* extract: Results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast* 1999;8(4):175–81. DOI: 10.1054/brst.1999.0039
- Kamal N., Mio Asni N.S., Rozlan I.N.A. et al. Traditional medicinal uses, phytochemistry, biological properties, and health applications of *Vitex* sp. *Plants (Basel)* 2022;11(15):1944. DOI: 10.3390/plants11151944
- Mirghafourvand M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Ahmadpour P., Javadzadeh Y. Effects of *Vitex agnus-castus* and Flaxseed on cyclic mastalgia: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2016;24:90–5. DOI: 10.1016/j.ctim.2015.12.009
- Zeqiri A., Dermaku-Sopjani M., Sopjani M. The mechanisms underlying the role of *Vitex agnus-castus* in mastalgia. *Bratisl Lek Listy* 2022;123(12):913–8. DOI: 10.4149/BLL_2022_147
- Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain. *Brit J Anaest* 2008;101(1):17–24. DOI: 10.1093/bja/aen103
- Schwartz L.H., Litière S., de Vries E. et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081
- Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(6):356–65. DOI: 10.1038/s41574-019-0194-6
- Thorat M.A., Levey P.M., Jones J.L. et al. Prognostic value of ER and PgR expression and the impact of multi-clonal expression for recurrence in ductal carcinoma *in situ*: Results from the UK/ANZ DCIS Trial. *Clin Cancer Res* 2021;27(10):2861–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4635

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Bionorica KAZ LLC for assistance in organizing and carrying out the research.
Благодарность. Авторы выражают благодарность ТОО «Бионорика КАЗ» за помощь в организации и выполнении исследования.

Authors' contributions

N.A. Omarbayeva: collection of clinical material and clinical data, analysis of clinical material;
D.R. Kaidarova: idea, research organization, concept development;
D.Kh. Omarov: collection and processing of biological material, optimization of research methods;
A. Askandirova: collection and processing of biological material;
Kh. Keskin: statistical processing of research results;
A.Zh. Abdrakhmanova: research organization, concept development, analysis and interpretation of research results;
S.A. Yessenkulova: optimization of research methods;
T.G. Goncharova: article writing, analysis and interpretation of the results, scientific editing of the article;
A.K. Jakipbayeva: methodology of investigation, literature review.

Вклад авторов

Н.А. Омарбаева: сбор клинического материала и клинических данных, анализ клинического материала;
Д.Р. Кайдарова: идея, организация исследования, разработка концепции;
Д.Х. Омаров: сбор и обработка биологического материала, оптимизация методов исследования;
А. Аскандирова: сбор и обработка биологического материала
Х. Кескин: статистическая обработка материала;
А.Ж. Абдрахманова: организация исследования, разработка концепции, анализ и интерпретация результатов исследований;
С.А. Есенкулова: оптимизация методов исследования;
Т.Г. Гончарова: анализ и интерпретация результатов, научное редактирование текста статьи;
А.К. Джакипбаева: разработка методологии исследования, обзор литературы.

ORCID of authors / ORCID авторов

N.A. Omarbayeva / Н.А. Омарбаева: <https://orcid.org/0000-0002-5500-1495>
D.R. Kaidarova / Д.Р. Кайдарова: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>
D.Kh. Omarov / Д.Х. Омаров: <https://orcid.org/0000-0001-6383-6348>
A. Askandirova / А. Аскандирова: <https://orcid.org/0000-0002-9821-3658>
Kh. Keskin / Х. Кескин: <https://orcid.org/0000-0003-1794-4473>
A.Zh. Abdrakhmanova / А.Ж. Абдрахманова: <https://orcid.org/0000-0003-0986-132>
S.A. Yessenkulova / С.А. Есенкулова: <https://orcid.org/0000-0001-5351-5188>
T.G. Goncharova / Т.Г. Гончарова: <https://orcid.org/0000-0003-2524-8750>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was carried out within the framework of the implementation of the budget scientific and technical program BR24992933 “Development and implementation of diagnostic models, treatment and rehabilitation techniques for cancer patients”, Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, as well as within the framework of the clinical study “Randomized, post-marketing, open, observational, non-interventional, comparative, placebo-controlled monocentric study of the efficacy and safety of Mastodinone in patients with fibrocystic mastopathy” with the financial support of Bionorica KAZ LLC.

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации бюджетной научно-технической программы BR24992933 «Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, а также в рамках клинического исследования «Рандомизированное постмаркетинговое открытое наблюдательное неинтервенционное сравнительное плацебоконтролируемое моноцентровое исследование эффективности и безопасности Мастодинона у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией» при финансовой поддержке ТОО «Бионорика КАЗ».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. This research followed the protocol developed by the research team and approved by the local ethics committees of the Kazakh Institute of Oncology and Radiology (protocol No. 08/19, dated 30 October, 2019 and protocol No. 7-2024, dated 16 May, 2024). The study adhered to the principles established by the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for studies involving humans. Before enrollment, all participants signed a written informed consent form, indicating that they understood the study objectives, procedures, and risks and were eager to participate voluntarily. Trial registration number: NCT05717894 (www.clinicaltrials.gov).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами Республики Казахстан АО «Казакский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (протокол № 08/19 от 30.10.2019 и протокол № 7-2024 от 16.05.2024). Исследование придерживалось принципов, установленных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации для исследований на людях. Перед включением все участники подписали форму информированного согласия, указав, что они понимают цели, процедуры и риски исследования и готовы участвовать добровольно. Регистрационный номер исследования: NCT05717894 (www.clinicaltrials.gov).

Article submitted: 06.11.2024. **Accepted for publication:** 13.12.2024. **Published online:** 27.12.2024.

Статья поступила: 06.11.2024. **Принята к публикации:** 13.12.2024. **Опубликована онлайн:** 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-70-80>

Прогестерон и прогестероновые рецепторы при раке молочной железы: прошлое, настоящее, будущее

М.В. Родионова¹, В.В. Родионов¹, В.В. Кометова¹, А.А. Сметник¹, И.В. Колядина^{1, 2}, О.В. Бурменская¹, В.К. Боженко^{1, 3}, Ю.В. Бикеев¹, Л.М. Михалёва⁴, Л.А. Ашрафян¹

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

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

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3

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

История изучения прогестерона и прогестероновых рецепторов (ПР) при раке молочной железы столь легендарна, столь и противоречива. В данном обзоре мы резюмируем раннюю историю изучения ПР при раке молочной железы, развенчиваем миф о том, что прогестерон вызывает рак, обсуждаем недавнее открытие того, что ПР регулируют гетерогенность клеток, пытаемся объединить теории, описывающие ПР как «хорошего» или «плохого» участника онкогенеза, и обсуждаем новые направления исследований, которые могут помочь объяснить роль этого загадочного гормона и его рецепторов.

Ключевые слова: прогестерон, рецепторы прогестерона, прогестагены, антипрогестагены, противоопухолевая терапия, биомаркер

Для цитирования: Родионова М.В., Родионов В.В., Кометова В.В. и др. Прогестерон и прогестероновые рецепторы при раке молочной железы: прошлое, настоящее, будущее. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4): 70–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-70-80>

Progesterone and progesterone receptors in breast cancer: past, present, and future

M. V. Rodionova¹, V. V. Rodionov¹, V. V. Kometova¹, A. A. Smetnik¹, I. V. Kolyadina^{1, 2}, O. V. Burmenskaya¹, V. K. Bozhenko^{1, 3}, Yu. V. Bikeev¹, L. M. Mikhaleva⁴, L. A. Ashrafyan¹

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

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

³Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

⁴A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia

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

The history of progesterone and progesterone receptors (PR) in breast cancer is as great, as controversial. In this review, we summarize the early history of PR research in breast cancer, debunk the myth that progesterone causes cancer, discuss recent discoveries in PR regulating cellular heterogeneity, attempt to reconcile theories that PR play “good” and “bad” role in tumorigenesis, and discuss new directions that may help elucidate the role of this puzzling hormone and its receptors.

Keywords: progesterone, progesterone receptors, progestins, antiprogestins, anticancer therapy, biomarker

For citation: Rodionova M.V., Rodionov V.V., Kometova V.V. et al. Progesterone and progesterone receptors in breast cancer: past, present, and future. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):70–80. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-70-80>

Введение

Прогестерон был открыт в 1934 г. Прогестерон – это небольшой липофильный гормон, который играет фундаментальную роль в нормальной биологии женского организма. У женщин в пременопаузе прогестерон синтезируется циклически главным образом в яичниках, а также дополнительно вырабатывается в периферических тканях, включая надпочечники, нервную систему и головной мозг [1, 2]. В менопаузе уровень циркулирующего прогестерона резко снижается, но неизвестно, продолжается ли его местная выработка в тканях. Молочная железа является одним из основных органов-мишеней прогестерона, где он регулирует развитие разветвленной сети протокового эпителия и секретирующих молоко альвеол во время лактации. Название этого гормона II фазы менструального цикла отражает его основную точку приложения в организме: “pro gestatio” (для беременности) [3]. Что касается медицинского аспекта, биоидентичные молекулы прогестерона или синтетические соединения, называемые прогестагенами, женщины разного возраста применяют по различным причинам, затрагивающим контроль фертильности, менопаузальную гормональную терапию (МГТ) и лечение болезни Альцгеймера. Однако была установлена связь между воздействием экзогенных прогестагенов и повышением заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и/или частоты прогрессирования заболевания. Тем не менее прогестагены продолжают изучать в качестве средства для лечения или профилактики РМЖ. Несмотря на то что некоторые эффекты на молочную железу явно парадоксальны, нам многое еще предстоит узнать об этом гормоне и его рецепторах.

Основным эффектором прогестерона и мишенью прогестагенов являются прогестероновые рецепторы (ПР). ПР – это высокоструктурированные многодоменные белки, которые при связывании с лигандом передают свои сигналы главным образом посредством регуляции транскрипции генов. У человека существуют 2 основные изоформы ПР, экспрессируемые с одного гена, расположенного на хромосоме 11q22.1: ПР-В, состоящие из 933 аминокислот, и укороченная изоформа ПР-А, состоящая из 769 аминокислот [4]. ПР делят консервативные функциональные домены с другими членами семейства стероидных/ядерных рецепторов факторов транскрипции [5, 6]. Ген ПР активируется эстрогенами. Как ПР-А, так и ПР-В экспрессируются примерно в 1/3 люминальных эпителиальных клеток нормальной молочной железы, однако получены доказательства экспрессии ПР также в базальных эпители-

альных клетках [7]. Две изоформы ПР коэкспрессируются в клетках РМЖ, но часто неравномерно, причем повышенное соотношение ПР-А/ПР-В коррелирует с неблагоприятным прогнозом [8–10]. В рамках данного обзора мы сосредоточимся в основном на совокупной активности ПР, исходя из того, что большинство случаев прогестерон-рецептор-положительного (ПР+) РМЖ содержат как ПР-А, так и ПР-В в различных соотношениях.

В то время как ранние исследования были сосредоточены на структуре и функции ПР, в последнее десятилетие проведен анализ регуляторной активности ПР и биологических конечных точек. Тот факт, что ПР регулируют гетерогенность клеток РМЖ, совпал с возрождением теории стволовых опухолевых клеток (СОК). Ряд авторов описали регуляцию прогестагенами и ПР популяций клеток со свойствами СОК [11–13]. Последствия регуляции СОК ПР до конца не изучены. Было высказано предположение, что СОК способствуют долгосрочному покою эстроген-рецептор-положительных (ЭР+)/ПР+ клеток РМЖ, ускоряют прогрессирование опухоли при развитии резистентности к эндокринной терапии или, наоборот, останавливают клеточное деление ЭР+ клеток. В данной статье мы обсуждаем трансформацию отношения к ПР лишь как к важному фактору прогноза при РМЖ до его использования в качестве терапевтической мишени.

Прошлое: открытие прогестероновых рецепторов как биомаркера при раке молочной железы

Гормональный контроль при РМЖ был впервые продемонстрирован в конце XIX века, когда было замечено, что метастатические опухоли пациентов регрессируют после овариэктомии [14]. К началу 1970-х годов было известно, что примерно 30 % злокачественных опухолей молочной железы отвечают на терапию, включающую либо аблацию эндокринных желез, либо добавление различных гормонов или их ингибиторов [15]. Такие опухоли были названы гормоночувствительными. Основными гормонами яичников, на которых сосредоточились исследования, стали эстрогены [16, 17]. Экспериментальные опухоли молочной железы у крыс, вызванные канцерогеном DMBA, оказались тканями-мишенями для эстрогенов [18]. Разработка линии клеток РМЖ человека MCF-7 в Мичиганском онкологическом университете и установление наличия в ней эстрогеновых рецепторов (ЭР) заложили основу для исследований ЭР у человека [19]. Клинически было показано, что гормонозависимые злокачественные

опухоли молочной железы накапливают больше радиоактивных эстрогенов, чем гормонально независимые, и данный факт обусловлен экспрессией ЭР [20, 21]. E. V. Jensen и H. I. Jacobson (1960) предположили, что именно наличие ЭР определяет принадлежность к подгруппе гормонозависимых опухолей [17]. И на международном конгрессе в 1974 г. был представлен сравнительный анализ данных нескольких исследований с участием 380 пациентов, который показал, что в ответ на эндокринную терапию регрессировали 55–60 % ЭР+ опухолей, тогда как в группе эстроген-рецептор-отрицательных (ЭР–) опухолей этот показатель составлял только 8 % [22].

Другим основным гормоном яичников, безусловно, является прогестерон. Его важность в экспериментальных опухолях молочной железы у мышей была показана в ранних исследованиях С. Huggins и соавт. (1962) [23]. Однако и по сей день вопрос о том, является ли прогестерон стимулирующим или ингибирующим фактором РМЖ в контексте полученных результатов, различающихся в зависимости от используемых моделей, исследуемых физиологических и фармакологических доз, использования натурального прогестерона и синтетических прогестагенов, наличия или отсутствия терапии эстрогенами или влияния других канцерогенных факторов, остается спорным. Первое убедительное доказательство того, что прогестерон связывается с ПР, было получено при использовании бесклеточной системы, полученной из сенсibilизированного эстрогеном яйцевода курицы [24]. В начале 1970-х В. W. O'Malley и соавт. в серии элегантных исследований и многочисленных публикациях показали, что связывающиеся с лигандами рецепторы существуют в виде димеров, имеющих компартменты как в цитоплазме, так и в ядре, и регулируют транскрипцию [25]. Однако схожие исследования у млекопитающих, включая ткани человека, оказались сложными из-за относительно низкой аффинности связывания прогестерона с рецепторами, быстрого метаболизма и отсутствия специфичности. Эта проблема была решена путем синтеза меченного тритием прогестина R5020 [26]. В анализах связывания лиганда при использовании экстрактов биоптатов опухолей человека с помощью [³H]R5020 удавалось обнаружить ПР, даже если радиоактивно меченный прогестерон не позволял этого сделать [27]. Использование клеток MCF-7 позволило впервые продемонстрировать, что ЭР и ПР могут коэкспрессироваться в одной опухоли и, возможно, в одной и той же клетке [28].

Клиническая важность этих выводов была очевидна. Как обсуждалось ранее, в 1970-х годах считалось, что в лучшем случае 50–60 % ЭР+ опухолей отвечают на эндокринную терапию. Неудачи ответа приписывали дефектным белкам ЭР или ошибкам в нисходящем сигнальном пути ЭР или транскрипции. Как бы-

ло установлено при использовании яйцевода курицы и матки морской свинки, эстрогены являются регуляторами ПР [29]. К. В. Horwitz и W. L. McGuire (1975) предположили, что идеальным маркером гормональной чувствительности ЭР+ опухолей мог бы стать измеримый продукт эффектов эстрогена, и эту роль могли бы выполнять ПР [30]. ПР служат индикатором функционально не поврежденного пути ядерного ЭР и помогают предсказать, какие пациенты будут отвечать на гормональную терапию, поскольку для транскрипции ПР необходимы адекватные уровни эстрогенов и ядерных ЭР. В крупной когорте из 521 пациента, включавшей 7 % ЭР–/ПР–, 9 % ЭР–/ПР+ и 74 % ЭР+/ПР+ опухолей, вероятность корреляции ответа с положительным статусом ПР была не очень высокой [31]. Анализ ПР быстро вошел в клиническую практику. С 1975 г. миллионы образцов опухолей пациентов прошли оценку статуса ЭР и ПР. На смену радиоиммунным методам пришли простые и надежные иммуногистохимические анализы, и была установлена прогностическая ценность хорошо валидированных методов оценки ПР как в условиях адъювантной терапии, так и в лечении распространенных форм заболевания [32].

Настоящее: эпидемиология, предиктивная и прогностическая значимость оценки прогестероновых рецепторов при раке молочной железы

В последние 2 десятилетия активно изучалась прогностическая и предиктивная значимость экспрессии ПР, и некоторые авторы даже предлагали отказаться от оценки ПР [33, 34]. Однако экспрессия ПР включена как в 21-генную панель оценки риска рецидива Oncotype DX (Genomic Health Inc., США), так и в 50-генную сигнатуру PAM-50, классифицирующую РМЖ на истинные молекулярные подтипы [35]. Кроме того, результаты многочисленных исследований подтвердили информативность одновременной иммуногистохимической оценки ЭР, ПР, рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) и Ki-67, позволяющей проводить субклассификацию РМЖ на суррогатные подтипы. При этом пороговое значение, позволяющее различать люминальные А-подобные и люминальные В-подобные HER2-отрицательные опухоли, соответствует уровню Ki-67 20 % при наличии клеток с положительной экспрессией ПР [36]. ЭР+/ПР– опухоли относятся к люминальному В подтипу, первоначально определенному С. М. Perou и соавт. (2000) при оценке генной сигнатуры [37]. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии/Коллегии американских патологов (ASCO/CAP), при рутинной оценке РМЖ считается ПР– при иммунореактивности <1 % или 0 % ядер опухолевых клеток [38]. РМЖ с положительной экспрессией только

одного гормонального рецептора делится на 2 отдельные категории. ЭР–/ПР+ РМЖ встречается чрезвычайно редко и по молекулярным, морфологическим и клиническим характеристикам схож с трижды негативным РМЖ [39, 40]. Другой тип, ЭР+/ПР– РМЖ, встречается относительно часто, составляя примерно 12–24 % всех случаев РМЖ [41, 42]. Прогностическую и предиктивную значимость этого фенотипа тщательно анализировали, и недавно было опубликовано несколько обзоров и метаанализов на эту тему [41, 43]. ЭР+/ПР– опухоли чаще развиваются у пациентов старше 55 лет [44]. Более низкие уровни эстрогенов у пожилых женщин могут способствовать более низкой экспрессии ЭР α -зависимых белков, например ПР [45]. Более того, фаза менструального цикла, в которой выполнялась биопсия/удаление опухоли, может влиять на статус ПР: опухоли, удаленные в лютеиновую фазу, чаще демонстрируют ПР– фенотип по сравнению с фолликулярной фазой [46]. Другие факторы риска развития ЭР+/ПР– РМЖ включают заместительную гормональную терапию (комбинацию эстрогенов и синтетических прогестагенов), употребление алкоголя и применение некоторых антидепрессантов [47–49]. Высокий индекс массы тела после менопаузы положительно коррелирует с ЭР+/ПР+, но не с ЭР+/ЭР– опухолями [50]. Данный факт можно объяснить положительной корреляцией между уровнями сывороточного эстрогена и ПР после менопаузы. Поскольку жировая ткань является одним из основных источников выработки эстрогенов при достижении менопаузы, женщины с низким индексом массы тела в постменопаузе имеют низкие уровни сывороточных эстрогенов, что благоприятствует развитию ЭР+/ПР– рака. Другими основными факторами, имеющими положительную корреляцию с ПР– опухолями, являются диета с высокой гликемической нагрузкой, высокий гликемический индекс и высокое потребление углеводов. Доктор S.C. Larsson (2009) из Каролинского института в Стокгольме и ее коллеги проанализировали данные о 61 433 женщинах, которые заполнили опросники по особенностям питания в конце 1980-х годов. За 17 лет у 2952 женщин развился РМЖ, и пациентки, употреблявшие в пищу продукты с большим содержанием углеводов, были более подвержены развитию ЭР+/ПР– рака из-за повышенного уровня инсулина и инсулинового фактора роста. Эти факторы оказывают мощное положительное влияние на деление и распространение клеток РМЖ. Пациентки, употреблявшие продукты с высоким гликемическим индексом (которые вызывают быстрый подъем уровня глюкозы в крови; например, картофель, хлеб), имели на 44 % больший риск развития ЭР+/ПР– опухолей, чем пациентки, употреблявшие продукты с низким гликемическим индексом (которые вызывают постепенное повышение уровня глюкозы в крови; например, злаки с высоким содер-

жанием клетчатки, бобы). Женщины из категории самой высокой «гликемической нагрузки» имели на 81 % больший риск развития ЭР+/ПР– опухолей [51].

В целом ЭР+/ПР– РМЖ чаще является агрессивной низкодифференцированной опухолью с высоким индексом пролиферации, высоким метаболизмом глюкозы и менее благоприятным прогнозом по сравнению с опухолями с экспрессией 2 гормональных рецепторов [52, 53]. Клинически эти опухоли имеют больший размер, чем дважды положительные опухоли (51 % по сравнению с 45 %; $p < 0,001$), и у ~20 % пациентов встречается поражение 4 или более подмышечных лимфатических узлов по сравнению с ~15 % пациентов с ЭР+/ПР+ опухолями ($p < 0,001$) [38]. В ряде исследований было показано, что отрицательный статус ПР является предиктором метастатического поражения лимфатических узлов, особенно у молодых пациенток, не зависящим от других факторов риска, таких как степень злокачественности опухоли и размер опухолевого узла [39]. Средний уровень экспрессии ЭР в ЭР+/ПР– опухолях низкий, примерно вдвое ниже, чем в ЭР+/ПР+ опухолях [38]. Они также имеют более высокую фракцию клеток в S-фазе, что приводит к более высокой скорости пролиферации, и с большей вероятностью являются анеуплоидными. При ЭР+/ПР– опухолях в большей степени задействованы сигнальные пути факторов роста [33, 34, 38]. Такие опухоли имеют более высокие уровни EGFR и HER2, чем ЭР+/ПР+ опухоли [33]. Гиперэкспрессия HER2 определяется в 21 % случаев ЭР+/ПР– РМЖ по сравнению с 14 % случаев ЭР+/ПР+ опухолей ($p < 0,001$) [38]. Тем не менее больные РМЖ с экспрессией только одного гормонального рецептора также получают пользу от эндокринной терапии, и результаты недавних исследований подчеркивают важность ее проведения в этой группе пациентов [50]. В нескорректированном анализе 138 398 пациенток с ЭР+/ПР– опухолями, из которых 23 % не получали эндокринную терапию, было установлено, что последняя обеспечивает статистически значимое увеличение общей 10-летней выживаемости (отношение рисков 0,59; 95 % доверительный интервал 0,57–0,61; $p < 0,001$).

Экспрессия ПР обеспечивает независимую прогностическую информацию и повышает прогностическую точность оценки ЭР при первичном РМЖ [54].

Менее благоприятный прогноз имеют ЭР/ПР– опухоли. При сравнении пациентов разных возрастных подгрупп (моложе 45, 45–60, старше 60 лет) с ЭР+/ПР– и ЭР+/ПР+ опухолями, которые получали тамоксифен в качестве адъювантной терапии, значимых различий в выживаемости без признаков заболевания у пациентов с ЭР+/ПР– и ЭР+/ПР+ опухолями в возрасте моложе 45 ($p = 0,4$) и 45–60 лет ($p = 0,9$) получено не было. В возрастной группе старше 60 лет выживаемость без признаков заболевания была значимо выше у пациентов

с ЭР+/ПР+ опухолями, чем у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями ($p = 0,048$) [55]. Такие различия можно объяснить более выраженным перекрестным влиянием EGFR у пожилых женщин. Общая выживаемость была выше у пациентов с ЭР+/ПР+ опухолями, чем у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями во всех возрастных подгруппах, но более выраженное преимущество наблюдалось у пациентов старшего возраста. Преимущество в отношении общей выживаемости было значимо выше у пациентов с ЭР+/ПР+ опухолями, чем у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями в возрастной подгруппе старше 60 лет ($p = 0,0009$) по сравнению с возрастной подгруппой моложе 45 лет ($p = 0,0102$) [56].

Молекулярное профилирование предоставляет точный прогноз пациентов с такими опухолями. Пациенты с ЭР+/ПР– опухолями, установленными с помощью молекулярного профилирования, а не клинического исследования (иммуногистохимического или биохимического анализа), имели худший прогноз. Неблагоприятный прогноз в подгруппе ЭР+/ПР– опухолей согласно молекулярной оценке был по меньшей мере таким же плохим, как и у пациентов с ЭР–/ПР– опухолями [42]. У пациентов с ЭР+/ПР– опухолями отмечалось самое короткое время до рецидива, далее следовали пациенты с ЭР–/ПР– опухолями.

Прогестероновые рецепторы являются важным статическим и динамическим предиктивным фактором. Отрицательный статус ПР при ЭР+ РМЖ ассоциируется с более высокой частотой полного патоморфологического ответа на неоадьювантную химиотерапию по сравнению с двойным положительным РМЖ [58, 59]. Таким образом, при прогнозировании ответа на неоадьювантную химиотерапию у пациентов с ЭР+ опухолями необходимо также учитывать статус ПР.

В исследовании J.M. Perez-Garcia и соавт. (2010) в когорте из 128 пациентов с РМЖ, получавших неоадьювантную химиотерапию, статус ПР являлся независимым предиктором полного патоморфологического ответа во всей популяции, а также в подгруппах, получавших комбинацию антрациклинов и таксанов (АС + Тх), и в подгруппах пациентов с HER2+ опухолями. У пациентов с HER2+ опухолями, получавших режим АС + Тх с трастузумабом, отрицательный статус ПР являлся единственным фактором, ассоциируемым с достижением полного патоморфологического ответа [60].

В рамках исследования АТАС М. Dowsett и соавт. (2005) показали превосходство анастрозола над тамоксифеном у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями. Результаты анализа в подгруппах также продемонстрировали, что ингибиторы ароматазы снижают риск рецидива на 52 % у пациентов с ЭР+/ПР– опухолями и на 18 % у пациентов с ЭР+/ПР+ опухолями по сравнению с тамоксифеном [61].

Однако предиктивной значимостью может обладать не только исходный уровень экспрессии ПР, но и его динамическое изменение. В крупном метаанализе по оценке дискордантности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в первичной опухоли и при рецидиве РМЖ вторичная потеря экспрессии ПР была зарегистрирована у 46 % пациентов и чаще встречалась при отдаленных метастазах, чем при местных рецидивах [62]. Прогностическая значимость такой конверсии четко не установлена, однако в ряде исследований сообщалось о связи между худшими исходом и конверсией к отрицательному статусу рецепторов стероидных гормонов [43]. Потеря ЭР и/или ПР при рецидиве или после первичной системной терапии, вероятно, указывает на селекцию гормон-рецептор-отрицательных клеток в гетерогенном пуле. Более того, циркулирующие опухолевые клетки часто имеют дискордантные профили по сравнению с первичными опухолями. ПР– циркулирующие опухолевые клетки определялись у 68–87 % пациентов с первичной ПР+ опухолью, и именно из этого пула могут развиваться ЭР+/ПР– метастазы [63]. С другой стороны, при метастатическом РМЖ может произойти потеря экспрессии ПР на циркулирующих опухолевых клетках, даже если ПР еще присутствуют как в первичных опухолях, так и в метастазах [64].

Сходным образом неоадьювантная эндокринная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы может привести к снижению регуляции ЭР α и ПР соответственно [43]. Снижение экспрессии ПР, вызванное летрозолом, вероятно, связано с уменьшением уровня эстрогенов и снижением активности сигнальных путей, регулируемых эстрогенами [65, 66]. Однако предиктивная значимость снижения уровня ПР у пациентов после неоадьювантной эндокринной терапии/теста на гормоночувствительность четко не установлена.

Прогестагены и риск развития рака молочной железы

В течение более чем полувека разрабатывались биоидентичные молекулы прогестерона и синтетические прогестагены, связывающие и активирующие ПР, исходя из их важной роли в контроле репродуктивной функции человека. Первым химическим синтезированным в 1950-х годах прогестагеном был норэтистерон, который стал первым одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) оральным контрацептивом для применения в сочетании с эстрогенами в США (1960) и Европе (1961). В настоящее время прогестерон или прогестагены используются для контрацепции, лечения бесплодия, эндокринных нарушений и в составе МГТ. Однако преимущества прогестагенов компенсирует их негативное влияние

на частоту выявления РМЖ, особенно у женщин, получающих МГТ.

Первоначально считалось, что в составе МГТ прогестагены будут противостоять любым эффектам эстрогенов, способствующим образованию опухолей в молочной железе, подобно их защитным эффектам в матке [67]. «Защитная» гипотеза была развенчана результатами 2 крупных исследований в США (Women's Health Initiative) и Великобритании (Million Women Study), которые свидетельствовали о значимом увеличении заболеваемости РМЖ у женщин, получавших комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами, по сравнению с женщинами, получавшими только эстрогены [68, 69]. Метаанализ 2019 г., проведенный Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, подтвердил повышенный риск развития РМЖ при использовании МГТ, содержащей медроксипрогестерона ацетат (МПА), норэтиндрона ацетат или левоноргестрол, по сравнению с отсутствием МГТ или использованием только эстрогенов [70]. Различие было особенно выраженным при длительном (>10 лет) использовании прогестагенов, когда риск развития РМЖ становился в 2 раза выше. Важно отметить, что этот метаанализ не включал биоидентичные формы прогестерона, которые либо не несли дополнительной угрозы, либо даже снижали риск РМЖ [71]. Полученные данные легли в основу предположения о том, что андрогенная и глюкокортикоидная активность МПА и других прогестагенов ответственна за повышение риска развития РМЖ [72]. Другие гипотезы утверждают, что прогестагены стимулируют пробуждение «спящих» злокачественных клеток, уже существующих в молочной железе некоторых женщин менопаузального возраста [30]. В этом сценарии прогестагены способствуют переходу заболевания из латентной фазы в активную или активируют спящие опухолевые клетки. Кроме того, важно различать прогестагены и естественный прогестерон. В настоящее время эти понятия, как правило, объединяют, что приводит к формированию ложной перцепции того, что прогестерон является канцерогенным фактором.

Будущее: прогестероновые рецепторы как терапевтическая мишень при раке молочной железы

В течение столетия с момента открытия того, что овариэктомия замедляет прогрессирование РМЖ [14, 73], стало понятно, что эстрогены являются основными митогенами примерно у 3/4 пациентов. Соответственно, большинство препаратов эндокринной терапии в настоящее время тем или иным образом нацелены на сигнальный путь ЭР. Это выразилось в переходе от применения хирургической кастрации и/или фармакологической блокады выработки эстрогенов яичниками к разработке антиэстрогенов или селек-

тивных модуляторов ЭР, таких как тамоксифен, которые связываются с ЭР и изменяют их активность, а также более новых агентов, таких как фулвестрант, которые разрушают или подавляют функцию ЭР (селективные деструкторы ЭР) [74]. Другой подход заключается в подавлении выработки тканевых эстрогенов у женщин в постменопаузе с помощью ингибиторов ароматазы, таких как анастрозол, экземестан или летрозол. Тамоксифен и другие селективные модуляторы ЭР в настоящее время обычно применяют у женщин в пременопаузе с ЭР+ опухолями низкого риска, для профилактики РМЖ у женщин с высоким риском и пациентов с непереносимостью или невозможностью использования ингибиторов ароматазы. Аджьювантная эндокринная терапия может обеспечить излечение или долгосрочную стабилизацию у многих пациентов. К сожалению, рецидив развивается у 10–40 % женщин, причем риск варьирует главным образом в зависимости от стадии, степени злокачественности и биологического подтипа опухоли и сохраняется в течение более 20 лет после успешного первичного лечения [75]. Более новые ингибиторы, нацеленные на CDK4/6 или mTOR, используемые в сочетании с традиционной эндокринной терапией, дополнительно повышают общую выживаемость [76]. Альтернативные варианты эндокринной терапии, включающие прогестагены, андрогены и глюкокортикостероиды, изучали и применяли с 1940-х годов, в том числе в качестве дополнения к ингибиторам эстрогенов, но они прочно не вошли в клиническую практику [77].

Наиболее часто используемыми прогестагенами для лечения РМЖ являются мегестрола ацетат (мегейс) и МПА. Многочисленные клинические исследования в 1990-х годах показали, что они столь же эффективно, как и тамоксифен, повышают выживаемость без прогрессирования при ЭР+ метастатическом заболевании [72]. Мегейс можно использовать в более низких дозах, чем МПА, с равной или лучшей эффективностью и меньшей токсичностью, поэтому он и был предпочтительным прогестагеном, используемым при поздней стадии гормонорезистентного заболевания [78]. Хотя другие таргетные агенты в настоящее время одобрены для лечения гормонорезистентного РМЖ поздней стадии, мегестрола ацетат по-прежнему указан в качестве варианта лечения в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network 2024 г.

Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что прогестагены могут нарушать иммунный надзор, снижая экспрессию генов, стимулируемых интерфероном [79, 80].

В 2 продолжающихся исследованиях, проводимых в Великобритании и Австралии, изучают прометриум (микронизированный прогестерон) в сочетании с тамоксифеном или летрозолом при ЭР+/ПР+ опухолях (ISRCTN23662758, ACTRN12618000928213; $n = 200$).

Цель этих исследований — выяснить, снижает ли прогестерон пролиферацию ниже уровня, которого можно достичь при использовании только стандартной эндокринной терапии. Результаты исследования ASTRN12618000928213 ожидаются в 2024 г.

Диаметрально противоположным вариантом воздействия на ПР является применение их блокаторов, антипрогестагеновых препаратов. Мифепристон [81–83], онапристон [84] и лонаприсан [85] ранее использовали у пациентов при неэффективности других методов лечения, и у отдельных пациентов, получавших первые 2 препарата, удавалось достичь положительного ответа. Клиническая разработка онапристона была приостановлена из-за гепатотоксичности до создания лекарственной формы с пролонгированным высвобождением (ONA-XR), обладающей меньшей токсичностью. Что касается лонаприсана, после получения неутешительных результатов при использовании в терапии второй линии его клиническая разработка была прекращена [86].

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что антипрогестагены могут быть эффективнее при использовании в качестве препаратов первой линии. В 2 недавних исследованиях концепции «окно возможностей» (window of opportunity, WOO) использовали телапристона ацетат [87] или мифепристон [88] у пациентов без предшествующей терапии. Телапристона ацетат применяли ежедневно в дозе 12 мг в течение 2–10 нед у пациенток в пре- и постменопаузе, и в 12 случаях из 31 было зарегистрировано снижение уровня Ki-67 более чем на 30 %. В другом исследовании мифепристон 200 мг/сут применяли в течение 14 дней у 20 пациенток в постменопаузе, которые были отобраны на основании более высокой экспрессии ПР-А по сравнению с ПР-В. У 70 % пациенток наблюдалось значимое снижение экспрессии Ki-67, превышающее предварительно установленное значение 30 %. В соответствии с доклиническими данными результаты использования мифепристона в исследовании MIPRA подтвердили важность правильного отбора пациентов для назначения антипрогестагеновой терапии.

Поскольку мифепристон также обладает мощной антиглюкокортикоидной активностью, его изучали в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с распространенным трижды негативным РМЖ с положительным статусом глюкокортикоидных рецепторов (исследование NCT02788981) [89]. Это исследование не достигло желаемой статистической мощности из-за плохого набора пациентов вследствие пандемии COVID-19. Тем не менее в этой подгруппе пациентов добавление мифепристона к наб-паклитакселу не привело к значимому увеличению выживаемости без прогрессирования по сравнению с применением только наб-паклитаксела. Вопрос активации глюкокортико-

идных рецепторов остается актуальным при распространенном трижды негативном РМЖ, и необходимы дальнейшие исследования этого пути и других стратегий для преодоления резистентности к химиотерапии.

Еще в одном исследовании II фазы NCT03225547 проводилась оценка пембролизумаба и мифепристона (300 мг перорально) у пациентов с распространенным HER2-отрицательным РМЖ, включая ЭР+ и ЭР– опухоли. Мифепристон применялся ежедневно, начиная с недели, предшествующей началу применения пембролизумаба. Несмотря на продемонстрированную эффективность этого режима в небольшой группе пациентов, включая 1 пациента с долгосрочным полным ответом, в исследовании наблюдалась более высокая, чем ожидалось, частота кожной токсичности, возможно, связанная с усилением мифепристомом активности ингибитора контрольной точки, что привело к досрочному завершению исследования. Хотя анализ пользы/риска этой комбинации не установил обоснованность дальнейшей оценки этой комбинации, оправдано дальнейшее изучение альтернативных иммуномодулирующих стратегий без химиотерапии [90].

В настоящее время продолжается рандомизированное исследование II фазы NCT06099769 по оценке энзалутамида в качестве монотерапии или в сочетании с мифепристомом при распространенном или метастатическом андроген-рецептор-положительном трижды негативном РМЖ или ЭР-low РМЖ в сравнении со стандартной химиотерапией [91].

В исследовании I фазы NCT02046421 изучали комбинацию карбоплатина, гемцитабина гидрохлорида и мифепристона у пациентов с распространенным РМЖ и другими злокачественными опухолями [92]. Данный режим был расценен как безопасный и переносимый, а наиболее распространенным видом дозозаменяющей токсичности была контролируемая нейтропения. Исследования по оценке корреляции экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в опухоли с ответом продолжаются и могут выявить пациентов, которые с наибольшей вероятностью будут получать пользу от этой комбинации.

Исследование NCT05016349 представляет собой рандомизированное сравнительное исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности 4-компонентной комбинированной терапии мифепристомом в качестве антипрогестина (200 мг), тамоксифеном, ретиноевой кислотой и каннабидиолом (селективный ингибитор CYP 26) у пациенток с ранним РМЖ. Статус исследования неизвестен.

В исследовании WOO по оценке онапристона у 10 женщин в постменопаузе с ЭР+/ПР+ HER2-отрицательным РМЖ (ONAWA, NCT04142892) среднее снижение Ki-67 составило 19,58 % [93]. В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке

комбинации нового селективного деструктора ЭР элацестранта в сочетании с онапристоном у пациенток с распространенным или метастатическим РМЖ (ELONA, NCT05618613), а также онапристона и фулвестранта при ЭР+ HER2-отрицательном метастатическом РМЖ после неэффективности терапии ингибиторами CDK4/6 (SMILE, NCT04738292).

Таким образом, вопрос об эффективном стимулирующем/ингибирующем воздействии на рецепторы ПР в лечении РМЖ остается открытым, поскольку в определенной степени интерес для научных разработок представляют как прогестагены, так и антипрогестагеновая терапия, причем последняя, возможно, в большей степени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giatti S., Romano S., Pesaresi M. et al. Neuroactive steroids and the peripheral nervous system: An update. *Steroids* 2015;103:23–30. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.03.014
- Africaner D., Storbeck K.H. Steroid metabolism in breast cancer: Where are we and what are we missing? *Mol Cell Endocrinol* 2018;466:86–97. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.016
- Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2014;2:79–88. Bitsadze V.O., Akinshina S.V., Khizroeva D.Kh. et al. Pathogenetic rationale for the use of natural progesterone in obstetric practice. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2014;2:79–88. (In Russ.).
- Kastner P., Krust A., Turcotte B. et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J* 1990;9:1603–14. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08280.x
- Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M. et al. The nuclear receptor superfamily: The second decade. *Cell* 1995;83:835–9. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90199-x
- Takimoto G.S., Tung L., Abdel-Hafiz H. et al. Functional properties of the N-terminal region of progesterone receptors and their mechanistic relationship to structure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85:209–19. DOI: 10.1016/s0960-0760(03)00197-3
- Hilton H.N., Graham J.D., Kantimm S. et al. Progesterone and estrogen receptors segregate into different cell subpopulations in the normal human breast. *Mol Cell Endocrinol* 2012;361:191–201. DOI: 10.1016/j.mce.2012.04.010
- Graham J.D., Roman S.D., McGowan E. et al. Preferential stimulation of human progesterone receptor B expression by estrogen in T-47D human breast cancer cells. *J Biol Chemistry* 1995;270:30693–700. DOI: 10.1074/jbc.270.51.30693
- Hopp T.A., Weiss H.L., Hilsenbeck S.G. et al. Breast cancer patients with progesterone receptor PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. *Clin Cancer Res* 2004;10:2751–60. DOI: 10.1158/1078-0432
- Rojas P.A., May M., Sequeira G.R. et al. Progesterone receptor isoform ratio: A breast cancer prognostic and predictive factor for anti-progesterin responsiveness. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(7):djw317. DOI: 10.1093/jnci/djw317
- Axlund S.D., Sartorius C.A. Progesterone regulation of stem and progenitor cells in normal and malignant breast. *Mol Cell Endocrinol* 2012;357:71–9. DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.021
- Finlay-Schultz J., Sartorius C.A. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2015;20:39–50. DOI: 10.1007/s10911-015-9340-5
- Cenciarini M.E., Proietti C.J. Molecular mechanisms underlying progesterone receptor action in breast cancer: Insights into cell proliferation and stem cell regulation. *Steroids* 2019;152:108503. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.108503
- Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104–7.
- Dao T.L. Ablation therapy for hormone-dependent tumors. *Ann Rev Med* 1972;23:1–18. DOI: 10.1146/annurev.me.23.020172.000245
- Glascok R.F., Hoekstra W.G. Selective accumulation of tritiumlabelled hexoestrol by the reproductive organs of immature female goats and sheep. *Biochem J* 1959;72:673–682. DOI: 10.1042/bj0720673
- Jensen E.V., Jacobson H.I. Fate of steroid estrogens in target tissues. In: *Biologic Activities of Steroids in Relation to Cancer*. Academic Press, 1960. Pp. 161–174.
- King R.J., Gordon J., Cowan D.M., Inman D.R. The intranuclear localization of [6,7-3H]-oestradiol-17-beta in dimethylbenzanthracene-induced rat mammary adenocarcinoma and other tissues. *J Endocrinology* 1966;36:139–50. DOI: 10.1677/joe.0.0360139
- Soule H.D., Vazquez J., Long A. et al. A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1973;51:1409–16. DOI: 10.1093/jnci/51.5.1409
- McGuire W.L. Estrogen receptors in human breast cancer. *J Clin Invest* 1973;52:73–7. DOI: 10.1172/JCI107175
- McGuire W.L., Horwitz K.B., Chamness G.C., Zava D.T. A physiological role for estrogen and progesterone in breast cancer. *J Steroid Biochem* 1976;7:875–82. DOI: 10.1016/0022-4731(76)90005-4
- McGuire W.L., Chamness G.C. Studies on the estrogen receptor in breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 1973;36:113–36. DOI: 10.1007/978-1-4684-3237-4_7
- Huggins C., Moon R.C., Morii S. Extinction of experimental mammary cancer. I. Estradiol-17beta and progesterone. *PNAS* 1962;48:379–86. DOI: 10.1073/pnas.48.3.379
- O'Malley B.W., Sherman M.R., Toft D.O. Progesterone “receptors” in the cytoplasm and nucleus of chick oviduct target tissue. *PNAS* 1970;67:501–8. DOI: 10.1073/pnas.67.2.501
- Schrader W.T. Molecular structure and analysis of progesterone receptors. In: *Receptors and Hormone Action*. Academic Press, 1978. Pp. 189–224.
- Philibert D., Raynaud J.P. Binding of progesterone and R 5020, a highly potent progestin, to human endometrium and myometrium. *Contraception* 1974;10:457–66. DOI: 10.1016/0010-7824(74)90112-7
- Horwitz K.B., McGuire W.L. Specific progesterone receptors in human breast cancer. *Steroids* 1975b;25:497–505. DOI: 10.1016/0039-128x(75)90027-6
- Horwitz K.B., Costlow M.E., McGuire W.L. MCF-7; a human breast cancer cell line with estrogen, androgen, progesterone, and glucocorticoid receptors. *Steroids* 1975;26:785–95. DOI: 10.1016/0039-128x(75)90110-5
- Freifeld M.L., Feil P.D., Bardin C.W. The *in vivo* regulation of the progesterone “receptor” in guinea pig uterus: dependence

- on estrogen and progesterone. *Steroids* 1974;23:93–103. DOI: 10.1016/0039-128x(74)90143-3
30. Horwitz K.B., McGuire W.L. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: A hypothesis. *Science* 1975;189:726, 727. DOI: 10.1126/science.168640
 31. McGuire W.L., Horwitz K.B., Pearson O.H., Segaloff A. Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer* 1977;39(6 Suppl):2934–47. DOI: 10.1002/1097-0142(197706)39:6<2934::aid-cncr2820390680>3.0.co;2-p
 32. Osborne C.K. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:227–38. DOI: 10.1023/a:1006132427948
 33. Olivotto I.A., Truong P.T., Speers C.H. et al. Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1769–70. DOI: 10.1200/JCO.2004.99.251
 34. Colomer R., Beltran M., Dorcas J. et al. It is not time to stop progesterone receptor testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3868–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.203
 35. Braun L., Mietzsch F., Seibold P. et al. Intrinsic breast cancer subtypes defined by estrogen receptor signalling—prognostic relevance of progesterone receptor loss. *Mod Pathol* 2013;26(9):1161–71. DOI: 10.1038/modpathol.2013.60
 36. Prat A., Cheang M.C., Martín M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(2):203–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4134
 37. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747–52. DOI: 10.1038/35021093
 38. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1346–66. DOI: 10.1200/JCO.19.02309
 39. Kunc M., Biernat W., Senkus-Konefka E. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – “Nobody’s land” or just an artifact? *Cancer Treat Rev* 2018;67:78–87. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.005
 40. Beltjens F., Molly D., Bertaut A. et al. ER–/PR+ breast cancer: A distinct entity, which is morphologically and molecularly close to triple-negative breast cancer. *Int J Cancer* 2021;149(1):200–13. DOI: 10.1002/ijc.33539
 41. Li Z., Tu Y., Wu Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of single versus double hormone receptor-positive breast cancer in 2 large databases. *Clin Breast Cancer* 2020;20(2):e151–63. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.07.002
 42. Li Y., Yang D., Yin X. et al. Clinicopathological characteristics and breast cancer-specific survival of patients with single hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3(1):e1918160. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18160
 43. Zattarin E., Leporati R., Ligorio F. et al. Hormone receptor loss in breast cancer: Molecular mechanisms, clinical settings, and therapeutic implications. *Cells* 2020;9(12):2644. DOI: 10.3390/cells9122644
 44. Creighton C.J., Kent Osborne C., van de Vijver M.J. et al. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(2):287–99. DOI: 10.1007/s10549-008-0017-2
 45. Thakkar J.P., Mehta D.G. A review of an unfavorable subset of breast cancer: Estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist* 2011;16(3):276–85. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0302
 46. Fahlén M., Zhang H., Löfgren L. et al. Expression of progesterone and androgen receptors in the breast of premenopausal women, considering menstrual phase. *Anticancer Res* 2018;38(3):1499–510. DOI: 10.21873/anticancer.12377
 47. Ruan Z.X., Su Y., Gu K. et al. Association of hormone-related characteristics and breast cancer risk by estrogen receptor/ progesterone receptor status in the shanghai breast cancer study. *Am J Epidemiol* 2011;174(6):661–71. DOI: 10.1093/aje/kwr145
 48. Fournier A., Fabre A., Mesrine S. et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1260–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4338
 49. Nevels R.M., Gontkovsky S.T., Williams B.E. Paroxetine – the antidepressant from hell? Probably not, but caution required. *Psychopharmacol Bull* 2016;46(1):77–104.
 50. Dembinski R., Prasath V., Bohnak C. et al. Estrogen receptor positive and progesterone receptor negative breast cancer: The role of hormone therapy. *Horm Cancer* 2020;11(3–4):148–54. DOI: 10.1007/s12672-020-00387-1
 51. Larsson S.C., Bergkvist L., Wolk A. Long-term meat intake and risk of breast cancer by oestrogen and progesterone receptor status in a cohort of Swedish women. *Eur J Cancer* 2009;45(17):3042–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.04.035
 52. Loi S., Haibe-Kains B., Desmedt C. et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1239–46. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1522
 53. Yu K.D., Liu G.Y., Di G.H. et al. Progesterone receptor status provides predictive value for adjuvant endocrine therapy in older estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Breast* 2007;16(3):307–15. DOI: 10.1016/j.breast.2006.12.011
 54. Salmen J., Neugebauer J., Fasching P.A. et al. Pooled analysis of the prognostic relevance of progesterone receptor status in five German cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(1):143–51. DOI: 10.1007/s10549-014-3130-4
 55. Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C.I. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: A prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007;9:R6. DOI: 10.1186/bcr1639
 56. Petruolo O.A., Pilewskie M., Patil S. et al. Standard pathologic features can be used to identify a subset of estrogen receptor-positive, HER2 negative patients likely to benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2556–62. DOI: 10.1245/s10434-017-5898-z
 57. Li Y., Yang D., Yin X. et al. Clinicopathological characteristics and breast cancer-specific survival of patients with single hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3(1):e1918160. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18160
 58. Van Mackelenbergh M.T., Denkert C., Nekljudova V. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive and progesterone receptor-negative breast cancer patients: A pooled analysis of individual patient data from ten prospectively randomized controlled neoadjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(1):59–71. DOI: 10.1007/s10549-017-4480-5
 59. Davey M.G., Ryan É.J., Folan P.J. et al. The impact of progesterone receptor negativity on oncological outcomes in oestrogen-receptor-positive breast cancer. *BJS Open* 2021;5(3):zrab040. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab040
 60. Perez-Garcia J.M., Saura C., Munoz C. et al. Role of progesterone receptor status (PR) as predictive factor of pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer patients. *JCO* 2010;28:628. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.628
 61. Dowsett M., Cuzick J., Wale C. et al. Role of progesterone receptor status (PR) as predictive factor of pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer patients. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: An hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7512–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.4829
 62. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Davies C., Godwin J. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8

63. Nadal R., Fernandez A., Sanchez-Rovira P. et al. Biomarkers characterization of circulating tumour cells in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R71. DOI: 10.1186/bcr3180
64. Ahn S., Kim H.J., Kim M. et al. Negative conversion of progesterone receptor status after primary systemic therapy is associated with poor clinical outcome in patients with breast cancer. *Cancer Res Treat* 2018;50(4):1418–32. DOI: 10.4143/crt.2017.552
65. Ellis M.J., Tao Y., Luo J. et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1380–8. DOI: 10.1093/jnci/djn309
66. Milosevic J., Klinge J., Borg A.L. et al. Clinical instability of breast cancer markers is reflected in long-term *in vitro* estrogen deprivation studies. *BMC Cancer* 2013;13:473. DOI: 10.1186/1471-2407-13-473
67. Gambrell R.D.Jr., Bagnell C.A., Greenblatt R.B. Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: Review. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:696–707. DOI: 10.1016/0002-9378(83)91014-1
68. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M. et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–92. DOI: 10.1001/jama.2010.1500
69. Beral V., Reeves G., Bull D. et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:296–305. DOI: 10.1093/jnci/djq527
70. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394(10204):1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
71. Piette P. The history of natural progesterone, the never-ending story. *Climacteric* 2018;21:308–14. DOI: 10.1080/13697137.2018.1462792
72. Carroll J.S., Hickey T.E., Tarulli G.A. et al. Deciphering the divergent roles of progestogens in breast cancer. *Cancer* 2017;17:54–64. DOI: 10.1038/nrc.2016.116
73. Boyd S. On oophorectomy in cancer of the breast. *BMJ* 1900;2:1161–87. DOI: 10.1136/bmj.2.2077.1161
74. Palmieri C., Patten D.K., Januszewski A. et al. Breast cancer: Current and future endocrine therapies. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382:695–723. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.001
75. Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al. 20-year risks of breast cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
76. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J. et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527
77. Henderson I.C., Canellos G.P. Cancer of the breast: The past decade (first of two parts). *N Engl J Med* 1980;302:17–30. DOI: 10.1056/NEJM198001033020104
78. Santen R.J., Manni A., Harvey H., Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocrine Rev* 1990;11:221–65. DOI: 10.1210/edrv-11-2-221
79. Walter K.R., Goodman M.L., Singhal H. et al. Interferon-stimulated genes are transcriptionally repressed by PR in breast cancer. *Mol Cancer Res* 2017;15:1331–40. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0180
80. Goodman M.L., Trinca G.M., Walter K.R. et al. Progesterone receptor attenuates STAT1-mediated IFN signaling in breast cancer. *J Immunol* 2019;202:3076–86. DOI: 10.4049/jimmunol.1801152
81. Klijn J.G., de Jong F.H., Bakker G.H. et al. Antiprogesterins, a new form of endocrine therapy for human breast cancer. *Cancer Res* 1989;49(11):2851–6.
82. Perrault D., Eisenhauer E.A., Pritchard K.I. et al. Phase II study of the progesterone antagonist mifepristone in patients with untreated metastatic breast carcinoma: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2709–12. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.10.2709
83. Romieu G., Maudelonde T., Ulmann A. et al. The antiprogesterin RU486 in advanced breast cancer: Preliminary clinical trial. *Bull Cancer* 1987;74:455–61.
84. Robertson J.F., Willsher P.C., Winterbottom L. et al. Onapristone, a progesterone receptor antagonist, as first-line therapy in primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(2):214–8. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00388-8
85. Jonat W., Bachelot T., Ruhstaller T. et al. Randomized phase II study of lonaprisan as second-line therapy for progesterone receptor-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2543–48. DOI: 10.1093/annonc/mdt216
86. Klijn J.G., Setyono-Han B., Foekens J.A. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids* 2000;65(10–11):825–30. DOI: 10.1016/s0039-128x(00)00195-1
87. Lee O., Sullivan M.E., Xu Y. et al. Selective progesterone receptor modulators in early-stage breast cancer: A randomized, placebo-controlled phase II window-of-opportunity trial using telapristone acetate. *Clin Cancer Res* 2020;26(1):25–34. DOI: 10.1158/1078-0432
88. Elia A., Saldain L., Vanzulli S.I. et al. Beneficial effects of mifepristone treatment in patients with breast cancer selected by the progesterone receptor isoform ratio: Results from the MIPRA Trial. *Clin Cancer Res* 2023;29(5):866–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2060
89. Chen N., Saha P., Rampurwala M.M. et al. A randomized phase II trial of nab-paclitaxel with or without mifepristone for advanced triple-negative breast cancer. *JCO* 2023;41:e13103. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e13103.
90. Chen N., Michaels E., Saha P. et al. Phase II study of pembrolizumab plus mifepristone in patients with advanced HER2-negative breast cancer. *JCO* 2023;41:1095. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1095
91. Traina T.A., Chen Y., Khoury K. et al. TBCRC 058: A randomized phase II study of enzalutamide, enzalutamide with mifepristone, and treatment of physician's choice in patients with androgen receptor-positive metastatic triple-negative or estrogen receptor-low breast cancer (NCT06099769 BCRC 058: A randomized phase II study of enzalutamide, enzalutamide with mifepristone, and treatment of physician's choice in patients with androgen receptor-positive metastatic triple-negative or estrogen receptor-low breast cancer (NCT06099769). *JCO* 2024;42:1138. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS1138
92. Stringer E.M., Saha P., Swoboda A. et al. A phase I trial of mifepristone (M), carboplatin (C), and gemcitabine (G) in advanced breast and ovarian cancer. *JCO* 2017;35:1083. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1083
93. Bellet M., Morales S., Gasol A. et al. Primary results of ONAWA (SOLTI-1802) trial: A window of opportunity trial of onapristone in postmenopausal women with progesterone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer (EBC). *Cancer Res* 2022;82(4 Suppl):P1-07-02. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-07-02

Вклад авторов

В.В. Родионов: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;

Л.А. Ашрафян, В.К. Боженко: концепция и дизайн исследования;

М.В. Родионова, А.А. Сметник: написание статьи;

В.В. Кометова, О.В. Бурменская, И.В. Колядина, Ю.В. Бикеев, Л.М. Михалёва: редактирование статьи.

Authors' contributions

V.V. Rodionov: concept and design of the study, editing the article;

L.A. Ashrafyan, V.K. Bozhenko: concept and design of the study;

M.V. Rodionova, A.A. Smetnik: writing the article;

V.V. Kometova, O.V. Burmenskaya, I.V. Kolyadina, Yu.V. Bikeev, L.M. Mikhaleva: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>

М.В. Родионова / M.V. Rodionova: <https://orcid.org/0000-0002-0658-1454>

В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

А.А. Сметник / A.A. Smetnik: <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>

Л.А. Ашрафян / L.A. Ashrafyan: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

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

В.К. Боженко / V.K. Bozhenko: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>

О.В. Бурменская / O.V. Burmenskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>

Ю.В. Бикеев / Yu.V. Bikeev: <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>

Л.М. Михалёва / L.M. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках Государственного задания «Персонализации адъювантной терапии больных с люминальными HER2-негативными подтипами рака молочной железы с использованием предоперационного теста на гормоночувствительность» (номер государственного учета в системе ЕГИСУ НИОКТР: 124020600031-3).

Funding. The work was carried out with partial financial support for scientific research within the framework of the State Task “Personalization of adjuvant therapy for patients with luminal HER2-negative subtypes of breast cancer using a preoperative hormone sensitivity test” (state registration number in the EGISU NIOKTR system: 124020600031-3).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-81-87>

Установка пред- и интраоперационных навигационных маркеров опухоли для лучевой терапии при операциях на молочной железе (обзор литературы)

А.Ж. Абдрахманова^{1, 2}, Н.С. Хван¹, Т.Г. Гончарова¹, Ш.С. Султансеитов¹, А.Б. Байжигитов¹,
А.Я. Тогузбаева¹, Э.С. Қаженова¹, А.А. Хожаев², Д.Е. Айманова¹

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

²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; Республика Казахстан, 050000 Алматы, ул. Толе би, 94

Контакты: Татьяна Георгиевна Гончарова goncharova.2004@mail.ru

Ежегодно в Республике Казахстан диагностируется более 5 тыс. новых случаев рака молочной железы, более 40 % женщин получают лечение с помощью органосохраняющей операции на молочной железе, после которой проводится лучевая терапия для снижения риска местных рецидивов. Более 70 % рецидивов рака груди возникают в области ложа первичной опухоли. Предотвращение рецидивов после радикальных операций зависит от лучевой терапии, целенаправленная локальность которой имеет решающее значение для эффективности. Отсутствие стандартных методов для определения точной локализации краев опухоли усложняет эту проблему. При планировании радиотерапии задача радиационных онкологов заключается в точном определении ложа опухоли. Для составления списка соответствующих статей для анализа был использован поиск по ключевым словам на платформах баз данных PubMed, eLibrary.

В настоящее время распространенной практикой для локализации опухолевой полости при радикальных операциях на молочной железе является применение титановых хирургических клипс. Движение тканей и образование послеоперационных сером, особенно при аномальном скоплении жидкости, может негативно влиять на расположение хирургических клипс в опухолевой полости. Так как хирургические клипсы предназначены для гемостаза, их использование для маркировки границ опухолевого ложа может вызвать путаницу. Существуют альтернативные методы, которые позволяют более точно определять края опухолевой полости, но каждый из них имеет свои особенности, связанные с практичностью в использовании, комфортом пациента и уровнем точности. На фоне вышеизложенного золотые маркеры-метки хотя и имеют свои недостатки в клиническом использовании, но являются наиболее эффективным методом определения первичных опухолей и краев резекции.

Указанные результаты акцентируют внимание на важности разработки новых подходов к маркировке опухолевых полостей при операциях на молочной железе, которые позволят онкологам повысить точность локализации тканей для проведения лучевой терапии. Будущие инновации в данной области должны использовать преимущества золотых маркеров и обеспечить точность определения опухоли.

Ключевые слова: молочная железа, навигационный маркер опухоли, золотые маркеры опухоли, лучевая терапия, органосохраняющая операция, лимфоэктомия, маркировка опухолевой полости, тканевые маркеры, хирургические клипсы

Для цитирования: Абдрахманова А.Ж., Хван Н.С., Гончарова Т.Г. и др. Установка пред- и интраоперационных навигационных маркеров опухоли для лучевой терапии при операциях на молочной железе (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):81–7.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-81-87>

Installation of preoperative and intraoperative fiducial markers for radiation therapy in mammary gland surgery (literature review)

A. Zh. Abdrakhmanova^{1, 2}, N. S. Khyan¹, T. G. Goncharova², Sh. S. Sultanseitov¹, A. B. Bayzhigitov¹, A. Ya. Toguzbayeva¹, A. S. Kazhenova¹, A. A. Khozhaev², D. E. Aymanova¹

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

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94 Tole bi St., Almaty 050000, Republic of Kazakhstan

Contacts: Tatyana Georgievna Goncharova goncharova.2004@mail.ru

Over 5,000 new cases of breast cancer are diagnosed in the Republic of Kazakhstan every year. More than 40 % of them are treated with organ-preserving surgery followed by radiation therapy to minimize the risk of local recurrence. Notably, over 70 % of breast cancer recurrences occur within the primary tumor bed. Radiation therapy aims to prevent recurrence after radical surgery, and precise targeting is crucial for its effectiveness. However, the lack of standardized methods for the exact localization of the tumor margin presents a significant challenge. Radiation oncologists must carefully determine the tumor bed when planning radiation therapy.

Publications for analysis were searched in the PubMed and eLibrary databases using the relevant keywords.

Titanium surgical clips are commonly used to localize the tumor cavity in mammary gland radical surgery. However, tissue movement and postoperative seroma formation can compromise the positioning of clips within the cavity, especially with abnormal fluid accumulation. Originally designed for hemostasis, these clips may create ambiguity when used to mark tumor bed margins. Various alternative methods for more precise delineation of tumor bed margins have advantages and limitations regarding practicality, patient comfort, and precision. Despite certain challenges in clinical application, gold markers remain the most efficient way of localizing primary tumors and resection margins.

These findings highlight the urgent need for innovative approaches to marking the tumor cavity in mammary gland surgery to improve the precision of tissue localization for radiation therapy. Future advancements in this area should build on the advantages of gold markers and ensure accurate tumor localization.

Keywords: mammary gland, fiducial marker for tumor, tumor gold markers, radiation therapy, organ-conserving surgery, lymphectomy, tumor cavity marking, tissue markers, surgical clips

For citation: Abdrakhmanova A.Zh., Khvan N.S., Goncharova T.G. et al. Installation of preoperative and intraoperative fiducial markers for radiation therapy in mammary gland surgery (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):81–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-81-87>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем в большинстве развитых стран мира. Эта патология ежегодно уносит жизни почти 2,3 млн человек.

Согласно данным Globocan (2022), РМЖ у женщин является наиболее часто диагностируемым видом рака (11,5 % от общего числа случаев). В настоящее время РМЖ у женщин превзошел рак легких как ведущую причину заболеваемости раком в 2022 г., при этом, по оценкам, было зарегистрировано 2 296 840 новых случаев, что составляет 11,5 % всех случаев рака. Это 5-я по значимости причина смертности от рака во всем мире, приведшая к смерти 666 103 человек. Среди женщин РМЖ диагностируется в 1 из 4 случаев рака и 1 из 6 случаев смерти от рака, занимая 1-е место по заболеваемости в подавляющем большинстве стран (159 из 185 стран) и по смертности в 110 странах [1].

Во многих странах мира, в том числе и Казахстане, РМЖ занимает 1-е место в структуре злокачественных новообразований женщин. Согласно показателям онкологической службы, за 2022 г. выявлен 5171 новый случай РМЖ, умерло при этом 1060 человек [2].

Ежегодно в Казахстане регистрируется около 5 тыс. новых случаев заболевания РМЖ [2]. Тенденции развития онкологии, которые повлияют на будущее эффективности лечения РМЖ, однозначно зависят от сочетанных подходов к лечению [3]. Около 40 %

пациентов проходят операцию по сохранению молочной железы, после которой проводится лучевая терапия для предотвращения локальных рецидивов. После хирургического вмешательства патологоанатом исследует край удаленного материала, чтобы убедиться в отсутствии раковых клеток. Эти результаты помогают врачу-онкологу принять решение о необходимости повторного хирургического вмешательства. Если края ткани подтверждаются как чистые, пациент переходит к следующему этапу лечения, который может включать облучение и/или химиотерапию.

В последующем, после операции, лучевые терапевты определяют локализацию ложа опухоли, используя различные ориентиры, для расчета плана лучевой терапии. Радиологи в рутинной практике в основном применяют компьютерную томографию для моделирования послеоперационной области и расчета дозы облучения с минимизацией постлучевых осложнений. Однако изменения расположения тканей, возникшие в процессе онкопластической реконструкции, могут значительно усложнить определение ложа первичной опухоли. Неправильное определение места опухоли после радикальных операций увеличивает шансы на неэффективную лучевую терапию с менее точным прицеливанием на истинное ложе опухоли. Ошибки в локализации зоны облучения могут привести к нежелательным последствиям: избыточная доза радиации может вызвать выраженные постлучевые осложнения,

а недостаточная точность прицеливания на ложе опухоли увеличивает вероятность местных рецидивов [4].

После удаления опухоли хирурги-онкологи направляют весь образец на патоморфологическое исследование, где его нарезают, обрабатывают, окрашивают и изучают под микроскопом для определения наличия клеток опухоли в границах резекции. Положительным краем считается участок ткани, в котором опухолевые клетки доходят до самой границы макропрепарата, что указывает на возможное сохранение опухолевых клеток в сохраненной ткани молочной железы. Примерно у 10–20 % пациентов, перенесших органосохраняющую операцию, выявляется хотя бы 1 положительный край, требующий повторного хирургического вмешательства. Если все края подтверждаются как «чистые», пациент переходит к следующему этапу лечения [5].

В зависимости от метода терапии около 75–85 % пациенток проходят полное облучение молочной железы, которое выполняется высокодозным «бустом», направленным непосредственно на всю опухолевую полость. 15–25 % пациентов проводят частичное облучение молочной железы, которое направлено исключительно на ложе опухоли и прилежащие ткани. Согласно исследованиям, около 70 % случаев рецидивов рака происходят в исходном месте расположения опухоли, что требует от врача-радиолога точной локализации зоны облучения [6].

Для улучшения результатов органосохраняющих операций на молочной железе важны точная локализация опухоли, правильная ориентация материала, четкая маркировка полости при радикальных операциях и определение точного расположения ложа опухоли. Только после выполнения этих шагов начинается этап лучевой терапии. При этом известно, что при облучении основной опухолевой массы можно добиться более сильного ответа иммунной системы, и потому целесообразнее использовать синергический эффект противоопухолевого иммунитета и лучевой терапии, нежели послеоперационного облучения ложа опухоли [7]. Настоящий обзор рассматривает современные методы маркировки опухолевой полости, направленные на повышение точности локализации лучевой терапии, а также анализирует их преимущества и недостатки в современной клинической практике.

Для всестороннего анализа современных подходов к маркировке опухолевой полости, направленного на повышение точности ее выделения, а также особенностей каждого из методов были проведены методический системный поиск и анализ литературы. Для этого использовались статьи, доступные в базах данных eLibrary и PubMed. Поиск осуществлялся с использованием таких ключевых слов и фраз, как «молочная железа», «навигационный маркер опухоли», «золотые маркеры опухоли», «лучевая терапия», «органосохраняющая операция», «лимфоэктомия», «маркировка опухолевой полости», «тканевые маркеры», «хирургические клипсы». Отбор статей основывался на дополнительных критериях соответствия современным медицинским стандартам: отбор публикаций проводился с 2000 г. (за исключением нескольких важных более ранних работ) и более поздних, отбирались оригинальные материалы на языке оригинала, опубликованные в рецензируемых научных изданиях. В приоритете при отборе статей были исследования, включающие широкий спектр технологий и подходов, применяемых в клинической онкологической практике. Целенаправленно отбирались источники, представляющие актуальные методы исследования, применяемые для идентификации послеоперационной полости опухоли.

В современной онкологии не определены стандарты для маркировки краев полости послеоперационной области. Актуальные способы локализации послеоперационного ложа опухоли в основном зависят от клинических заметок, расположения послеоперационной серомы, определения послеоперационного рубца или установки клипс. К сожалению, у каждого из этих методов есть свои недостатки [6].

Особенности расположения послеоперационного рубца

Врачи-радиологи используют расположение послеоперационного рубца в качестве ориентира для определения локализации опухоли. Однако такой подход затрудняет точное различение границ внутри опухолевой полости, что и приводит к погрешностям в ее первоначальной локализации. Исследование, проведенное J.J. Krawczyk и В. Engel, показало, что использование послеоперационного рубца для определения дозы облучения часто становится причиной недостаточного лучевого воздействия, независимо от его расположения относительно краев опухоли [8]. Более того, они установили, что чем ближе шрам к краю ткани молочной железы, тем выше вероятность недостаточной дозы при лучевой терапии.

Поскольку использование расположения послеоперационного рубца для локализации места опухоли приводит к значительному риску недооблучения опухолевой полости, его недостаточно для принятия решений по планированию радиотерапии. В ходе проведенного исследования в онкологическом центре Фокса Чейза были рассмотрены 4 гипотетические области, основанные на положениях послеоперационного рубца после радикальной операции, с реальным расположением опухолевой полости, определенным по хирургическим клипсам. Центр гипотетической зоны располагался в центре шрама. Результаты показали, что когда края были равны половине длины шрама, недостаточное облучение наблюдалось в 51 % случаев. Исходя из этого, был сделан вывод о том, что

послеоперационный шрам является ненадежным индикатором для точного определения зоны облучения [8, 9].

Особенности формирования серомы

Серома, представляющая собой послеоперационное скопление серозной жидкости, часто заполняет полость после радикальных операций на молочной железе и может быть визуализирована с помощью компьютерной томографии благодаря различиям в плотности между жидкостью и мягкими тканями. Однако процесс образования послеоперационной серомы индивидуален и не всегда располагается в ложе опухоли, так как жидкость может распространяться в соседние участки молочной железы. Объем серомы зависит от таких факторов, как плотность паренхимы молочной железы у конкретной пациентки и время, прошедшее с момента операции, поскольку со временем часть жидкости может постепенно реабсорбироваться. Например, объем серомы меньше в случаях полного закрытия полости [10]. В результате использование формирования серомы для локализации места опухоли часто приводит к неточной локализации места опухоли. В исследовании С.Е. Coles и соавт. формирование серомы у 30 пациенток оценивалось 2 консультантами по клинической онкологии, и у 8 из 30 пациенток была «очевидная» серома, у 10 из 30 – «видимая», у 6 из 30 – «незаметная», и у 6 из 30 серома была «невидимой» на компьютерных томограммах после хирургического закрытия молочной железы после операции по поводу РМЖ [6]. В другом исследовании было установлено, что формирование серомы можно наблюдать на компьютерных томограммах у 65 % пациенток, со средним временем 35 дней между операцией по поводу РМЖ и компьютерной томографией [12].

Однако при отсутствии специальных маркеров существует риск недостаточного облучения опухолевой полости, что приведет к недостаточной эффективности лечения. Кроме того, может быть проведено ненужное облучение здоровых тканей из-за неточной локализации ложа опухоли.

Применение титановых клипс

Многие хирурги устанавливают небольшие титановые клипсы, которые легко отслеживаются во время рентгенологических исследований после операции. Эти клипсы, аналогичные фидуциарным маркерам, долгое время считались «золотым стандартом» для обозначения границ опухолевой полости, поскольку предоставляют более точную информацию, чем методы, описанные выше [13]. Ряд исследований подтверждают, что использование клипс помогает избежать недостаточности облучения опухолевой полости по сравнению с дозой, рассчитанной на основе определения

послеоперационной серомы или расположения послеоперационного рубца [11]. Количество и расположение клипс зависит от хирурга [6]. А.М. Kirby и соавт. обнаружили, что 5 клипс – оптимальное количество для маркировки 6 сторон полости, 4 из которых располагаются радиально, а 1 – глубоко в ткани [13]. Когда использовались 5 клипс на дополнительный край, который необходимо было добавить к ложу опухоли, он уменьшился с 8 мм (добавленный, когда клипсы не использовались) до 2 мм, минимизируя потенциальное облучение здоровой ткани. Однако клиницисты не стандартизировали использование клипс, что вызывает вариабельность даже внутри конкретных медицинских учреждений. Например, одно исследование отметило, что в 1 учреждении только 44 % опухолевых полостей имели хотя бы 1 клипсу [13]. Из этих заклипсованных опухолевых полей 66 % содержали от 1 до 5 клипс, 22 % – от 6 до 10, а 12 % – более 10 клипс.

Использование клипс для маркировки опухолевой полости особенно актуально в период между операцией по удалению лимфатических узлов и началом лучевой терапии. В таких случаях серома становится менее заметной, а сама полость может претерпевать изменения. Это особенно важно для пациентов, которым назначена химиотерапия после хирургического вмешательства [10]. Клипсы позволяют точнее локализовать границы послеоперационной области и повысить точность планирования лучевой терапии.

Однако клипсы имеют определенные ограничения. Движение тканей и образование послеоперационных сером могут негативно влиять на расположение хирургических клипс в опухолевой полости, так как хирургические клипсы предназначены для гемостаза и их использование для маркировки границ опухолевой ложи может вызвать путаницу. Кроме того, клипсы не передают информацию о точном расположении первичной опухоли относительно границ резекции, что может затруднить определение зоны облучения [11]. Размещение хирургических клипс и дальнейшая их визуализация в опухолевой полости у пациентов, пролеченных с помощью органосохраняющей операции и лучевой терапии, имеют определенные особенности [14]. Исследование, проведенное М. Dzhugashvili и соавт. в 2009 г., показало, что применение клипс существенно улучшает локализацию ложа опухоли [15].

Установка клипс продемонстрировала положительную точность контуров целей, особенно в условиях онкопластической хирургии, однако данных, подтверждающих улучшение локального контроля, нет. Также разумно предположить, что при повторных эксцизиях может быть удалено меньше ткани, хотя в настоящее время не проведено исследований на эту тему, насколько известно авторам данного обзора.

Недостатки метода установки хирургических клипс

Хотя многие исследования подтвердили эффективность использования хирургических клипс для улучшения выделения краев постоперативной опухолевой полости, существуют недостатки в текущем стандарте [16]. При планировании облучения молочной железы критически важна точность выделения контуров опухолевой полости, что имеет решающее значение для эффективности лечения [17, 18].

Точность использования хирургических клипс в качестве меток для выделения полости может быть оценена по вариабельности контуров. W. Wang и соавт. проанализировали вариабельность среди лучевых онкологов при выделении послеоперационной опухолевой полости с использованием клипс [19]. Пять или более хирургических клипс были установлены в опухолевую полость каждой пациентки после лимфоэктомии, и врачи выделили опухолевую полость на компьютерной томограмме в конце выдоха. Вариабельность контуров была представлена с помощью коэффициента сходства Дайса (DSC), который отражает пространственное перекрытие между объемами контуров, варьирующими от 0 (без перекрытия) до 1 (идеальное перекрытие). В опухолевых полостях, получивших 5–6 клипс, DSC_{intra} составил 86,1 %, а DSC_{inter} – 73,5 %. Кроме того, внутрисубъективная вариабельность составила 6,24 %, а межсубъективная – 23,5 % [18]. Согласно выводам W. Wang и соавт., использование современных хирургических клипс для выявления опухолевой полости связано с высокой вариабельностью при контурировании. Это может привести к ошибкам в определении области облучения после хирургического вмешательства на месте первичной опухоли [19]. Подобная неопределенность в маркировке границ операционной области влияет на качество проводимого лечения и может снизить его эффект.

L. E. Esserman и соавт. определили несколько модальностей для миграции клипс по ткани молочной железы [20]. Клипсы могут перемещаться простым мигрированием в жировой ткани. Когда клипса установлена на жировой ткани, она может перемещаться внутри молочной железы. Кроме того, образование гематомы и серомы может препятствовать надежному захвату клипс тканью, что приводит к их смещению и плавающему состоянию в полости. O. Demircioglu и соавт. выявили важное последствие миграции клипс [21]. Движение клипс оценивалось у 121 пациентки с РМЖ после хирургической операции, сохраняющей молочную железу. Все пациентки получили хирургические клипсы для маркировки краев опухолевой полости, которые использовались для планирования радиотерапии. Оценка проводилась через 6 мес после завершения курса лучевой терапии, в ходе первого радиологического контроля.

Смещение клипс измерялось расстоянием между центром хирургического шрама и центром маркированной области. На краниокаудальном изображении смещение наблюдалось в 32,2 % случаев, варьируя от 11 до 56 мм (в среднем 24,38 мм), а на медиолатеральных косых проекциях смещение в 64,5 % случаев варьировало от 11 до 66 мм (в среднем 24,42 мм). O. Demircioglu и соавт. предположили, что текущее состояние клипс может быть ненадежным для выделения опухолевой полости, что требует альтернативного решения [21].

Применение золотых маркеров опухоли

Золотые маркеры, широко используемые при онкологических операциях, служат альтернативой для маркировки полости после радикальных операций. Их эффективность в планировании ускоренной частичной лучевой терапии была подтверждена [22], поскольку они повышают точность определения границ опухолевой полости. Их можно зафиксировать с помощью иглы или наложения швов непосредственно на стенку края резекции. Благодаря разнообразию их форм и размеров (сферические, округлые, линейные, катушки) маркировка полости может быть адаптирована к индивидуальным особенностям пациентки. В отличие от клипс, предназначенных для гемостаза, золотые маркеры имеют уникальную форму, благодаря которой нет путаницы при определении ложа опухоли.

Чтобы уменьшить миграцию, некоторые компании разработали золотые маркеры, которые имеют форму спирали или микрошероховатости для улучшения сцепления с тканью. Клинические наблюдения показали, что золотые фидуциарные маркеры более заметны, чем титановые клипсы, на стандартных мегавольтовых изображениях электронных порталных устройств, а также на киловольтовых рентгеновских снимках [22]. При этом конструкции с полым сердечником уменьшают артефакты изображения. Золотые маркеры, несмотря на свои преимущества в визуализации, могут создавать больше артефактов на изображениях по сравнению с твердокарбонными или полимерными маркерами, однако последние пока не одобрены для клинического применения [23, 24]. Исследование A. Pirlamarla и соавт. показало, что использование золотых маркеров обеспечивает более четкую визуализацию в сравнении с хирургическими клипсами [25]. Более того, маркеры на послеоперационных компьютерных томограммах выглядят как однородные точки в двумерном пространстве, аналогично тому, как клипсы обозначают края, поэтому врачам придется сталкиваться со многими проблемами, связанными с контурированием опухолевой полости с применением титановых клипс, но по цене в 6 раз выше.

Заключение

Этот обзор оценил текущие стандарты и технологии фидуциарных маркеров, доступных для помощи в планировании радиотерапии. Широко используемые хирургами титановые клипсы кажутся отчетливыми точками на компьютерных томограммах, что дает возможность радиационным онкологам судить об объеме опухолевой полости. При применении золотых маркеров опухоли возникают подобные проблемы в отношении выделения полости опухоли, однако с дополнительным преимуществом в виде снижения риска

миграции маркеров благодаря микроабразивным характеристикам металла.

Будущие исследования в этой области должны быть направлены на рассмотрение возможности усовершенствования модификации маркеров, а также разработку других технологий, нацеленных на улучшение возможности последовательного выделения опухолевой ткани, что позволит радиационным онкологам оптимизировать облучение ткани молочной железы для улучшения клинических результатов у пациентов с РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год (статистические и аналитические материалы). Под ред. Д.Р. Кайдаровой. Алматы, 2024. 410 с. DOI: 10.52532/20-09-2024-1-410
Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2023 (statistical and analytical materials). Edited by D.R. Kaydarova. Almaty, 2024. 410 p. DOI: 10.52532/20-09-2024-1-410
3. Jonczyk M.M., Jean J., Graham R., Chatterjee A. Surgical trends in breast cancer: A rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:267–74. DOI: 10.1007/s10549-018-5018-1
4. Den Hartogh M.D., Philippens M.E., Van Dam I.E. et al. Post-lumpectomy CT-guided tumor bed delineation for breast boost and partial breast irradiation: Can additional pre- and postoperative imaging reduce interobserver variability? *Oncol Lett* 2015;10:2795–801. DOI: 10.3892/ol.2015.3697
5. Barrio A.V., Morrow M. Appropriate margin for lumpectomy excision of invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2016;5:35. DOI: 10.21037/cco.2016.03.22
6. Coles C.E., Wilson C.B., Cumming J. et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: Audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:578–82. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.005
7. Lopez Alfonso J.C., Poleszczuk J., Walker R. et al. Immunologic consequences of sequencing cancer radiotherapy and surgery. *JCO Clin Cancer Inform* 2019;3:1–16. DOI: 10.1200/CCI.18.00075
8. Krawczyk J.J., Engel B. The importance of surgical clips for adequate tangential beam planning in breast conserving surgery and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:347–50. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00402-7
9. Machtay M., Lanciano R., Hoffman J., Hanks G.E. Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:43–8. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90517-7
10. Lewis L., Cox J., Morgia M. et al. A clip-based protocol for breast boost radiotherapy provides clear target visualisation and demonstrates significant volume reduction over time. *J Med Radiat Sci* 2015;62:177–83. DOI: 10.1002/jmrs.114
11. Yang T.J., Tao R., Elkhuzen Paula H.M. et al. Tumor bed delineation for external beam accelerated partial breast irradiation: A systematic review. *Radiother Oncol* 2013;108:181–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.028
12. Kraus-Tiefenbacher U., Wölzel G., Brade J. et al. Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010;77:1140–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.008
13. Kirby A.M., Jena R., Harris E.J. et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: What is the optimal number of implanted markers? *Radiother Oncol* 2013;106:231–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.02.003
14. Patel U., Haffty B.G., Azu M. et al. Placement and visualization of surgical clips in the lumpectomy cavity of patients with stage 0, I, and II breast cancer treated with breast conserving surgery and radiation therapy (BCS RT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(Suppl 3):S251, S252. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.601
15. Dzhugashvili M., Tournay E., Pichenot C. et al. 3D-conformal accelerated partial breast irradiation treatment planning: The value of surgical clips in the delineation of the lumpectomy cavity. *Radiat Oncol* 2009;4:70.
16. Azu M., Goyal S., Patel U. et al. Has placement of surgical clips in the lumpectomy bed fallen out of favor? *Ann Surg Oncol* 2011;18:1529–32. DOI: 10.1186/1748-717X-4-70
17. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R. et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:145–52. DOI: 10.1016/j.ppro.2018.01.012
18. Ippolito E., Trodella L., Silipigni S. et al. Estimating the value of surgical clips for target volume delineation in external beam partial breast radiotherapy. *Clin Oncol* 2014;26:677–83. DOI: 10.1016/j.clon.2014.08.003
19. Wang W., Li J., Xing J. et al. Analysis of the variability among radiation oncologists in delineation of the postsurgical tumor bed based on 4D-CT. *Oncotarget* 2016;7:70516–23. DOI: 10.18632/oncotarget.12044
20. Esserman L.E., Cura M.A., Dacosta D. Recognizing pitfalls in early and late migration of clip markers after imaging-guided directional vacuum-assisted biopsy. *Radiographics* 2004;24:147–56. DOI: 10.1148/rg.241035052
21. Demircioglu O., Aribal E., Uluer M. et al. Surgical clips in breast-conserving surgery: Do they represent the tumour bed accurately? *Curr Med Imaging Rev* 2019;15:573–7. DOI: 10.2174/1573405614666180821121254

22. Park C.K., Pritz J., Zhang G.G. et al. Validating fiducial markers for image-guided radiation therapy for accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012;82:e425–31.
23. Shaikh T., Chen T., Khan A. et al. Improvement in interobserver accuracy in delineation of the lumpectomy cavity using fiducial markers. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010;78:1127–34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.025
24. Handsfield L.L., Yue N.J., Zhou J. et al. Determination of optimal fiducial marker across image-guided radiation therapy (IGRT) modalities: Visibility and artifact analysis of gold, carbon, and polymer fiducial markers. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13:3976. DOI: 10.1120/jacmp.v13i5.3976
25. Pirlamarla A., Ferro A., Yue N.J. et al. Optimization of surgical clip placement for breast-conservation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:153–59. DOI: 10.1016/j.prro.2013.07.013

Вклад авторов

А.Ж. Абдрахманова: идея, организация исследования, разработка концепции, анализ и интерпретация результатов исследований;
Н.С. Хван: сбор и обработка материала, оптимизация методов исследования, анализ и интерпретация результатов исследований;
Т.Г. Гончарова: написание статьи, анализ и интерпретация результатов исследований, научное редактирование статьи;

Ш.С. Султансеитов, А.Б. Байжигитов, А.Я. Тогузбаева, Э.С. Каженова, А.А. Хожяев, Д.Е. Айманова: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

A.Zh. Abdrakhmanova: idea, research organization, concept development, analysis and interpretation of research results;

N.S. Khvan: collection and processing of material, optimization of research methods, analysis and interpretation of research results;

T.G. Goncharova: article writing, analysis and interpretation of the results, scientific editing of the article;

Sh.S. Sultanseitov, A.B. Bayzhigitov, A.Ya. Toguzbayeva, A.S. Kazhenova, A.A. Khozhaev, D.E. Aymanova: collection and processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ж. Абдрахманова / A.Zh. Abdrakhmanova: <https://orcid.org/0000-0003-0986-1328>

Т.Г. Гончарова / T.G. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0003-2524-8750>

Ш.С. Султансеитов / Sh.S. Sultanseitov: <https://orcid.org/0000-0002-0962-8203>

А.Б. Байжигитов / A.B. Bayzhigitov: <https://orcid.org/0000-0001-9452-7126>

А.Я. Тогузбаева / A.Ya. Toguzbayeva: <https://orcid.org/0000-0002-0808-3782>, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0278>

Н.С. Хван / N.S. Khvan: <https://orcid.org/0009-0006-4971-1956>

Э.С. Каженова / A.S. Kazhenova: <https://orcid.org/0009-0002-8548-7710>

Д.Е. Айманова / D.E. Aymanova: <https://orcid.org/0009-0002-0489-2555>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации бюджетной научно-технической программы BR24992933 «Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Funding. The work was carried out within the framework of the implementation of the budget scientific and technical program BR24992933 “Development and implementation of diagnostic models, treatment and rehabilitation techniques for cancer patients” of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-88-94>

Эпидермальная киста молочной железы: распространенное доброкачественное новообразование нетипичной локализации

О.С. Ходорович^{1, 2}, В.А. Солодкий¹, А.А. Калинина-Масри¹, Т.В. Шерстнева¹, В.О. Кleshneva¹, К.Б. Ищенко¹, П.В. Муравьева¹, М.А. Ходорович²

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Алена Анатольевна Калинина-Масри kalinina-masri@yandex.ru

Эпидермальные кисты могут иметь любую локализацию: на коже головы, лице, туловище, шее и конечностях. В статье специалисты отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей молочной железы маммологической клиники Российского научного центра рентгенодиагностики представляют редкий клинический случай кисты нетипичной локализации и обзор литературы, направленный на повышение уровня осведомленности о существовании эпидермальных кист в паренхиме молочной железы. Также данный клинический опыт интересен с точки зрения дифференциальной диагностики между другими доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной железы для выбора правильной тактики лечения.

Ключевые слова: эпидермальная киста, молочная железа, хирургия

Для цитирования: Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Эпидермальная киста молочной железы: распространенное доброкачественное образование нетипичной локализации. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):88–94.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-88-94>

Epidermal cyst of the mammary gland: a common benign formation of atypical localization

O.S. Khodorovich^{1, 2}, V.A. Solodkiy¹, A.A. Kalinina-Masri¹, T.V. Sherstneva¹, V.O. Kleshneva¹, K.B. Ishchenko¹, P.V. Muravyova¹, M.A. Khodorovich²

¹Russian Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Alyona Anatolyevna Kalinina-Masri kalinina-masri@yandex.ru

Epidermal cysts can be located anywhere: on the scalp, face, trunk, neck and limbs. In the article, specialists from the Department of Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy for Breast Tumors at the Mammology Clinic of the Russian Research Center of Radiology present a rare clinical case of a cyst of atypical localization and a literature review aimed at raising awareness of the existence of epidermal cysts in the parenchyma of the mammary gland. This clinical experience is also interesting from the point of view of differential diagnostics between other benign and malignant formations of the mammary gland to choose the right treatment tactics.

Keywords: epidermal cyst, mammary gland, surgery

For citation: Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Epidermal cyst of the mammary gland: a common benign formation of atypical localization. Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):88–94. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-88-94>

Эпидермальная киста — наиболее распространенный тип кист кожи, вызываемый эпидермальной имплантацией эпидермиса в пределах дермы, что приводит к возникновению полости, наполненной кератином и ороговевшими клетками [1]. Термин «сальная киста», который ранее использовался как синоним эпидермальной кисты, неуместен из-за отсутствия придатков кожи в оболочке кисты. Другими распространенными синонимами являются «кератиновая киста», «инфундибулярная киста», «киста эпидермальных включений», «эпидермальная инклюзионная киста» и «эпидермоидная инклюзионная киста» [2]. Как правило, эпидермальные кисты единичные, однако могут быть и множественными (как проявление синдрома Гарднера [3]), располагаются в разных областях тела, типичная локализация — на волосистой части головы, на задней поверхности шеи, в подмышечных впадинах, в межлопаточном пространстве, в области крестца, промежности, половых губ, мошонки [4]. Значительно реже кисты возникают на коже конечностей (описаны случаи обнаружения эпидермальных кист на ладонях и подошвах) [5]. Также эпидермальные кисты могут иметь внутричерепную локализацию, представляя собой результат эктопии эктодермальных клеток в просвет спинальной трубки на этапе ее закрытия [6].

В данной статье мы представляем редкий клинический случай гигантской эпидермальной кисты левой молочной железы 41-летней женщины с данными клинико-инструментального и гистологического исследований.

Клинический случай

Пациентка О., 41 года. Из анамнеза известно, что в 15 лет она перенесла хирургическое лечение по поводу нелактационной формы гнойного мастита в области левой молочной железы (выписки не представлены). С 18 лет наблюдалась по поводу фибroadеномы той же

молочной железы. Со слов пациентки, ежегодно проходила профилактические осмотры и ультразвуковое исследование молочных желез — без существенной динамики. Отметила значительный рост новообразования после 2 перенесенных беременностей в 25 и 27 лет.

Пациентка обратилась в маммологическую клинику Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР). На представленных маммо- и сонограммах молочных желез от 2023 г. в левой молочной железе большой объем занимает новообразование размерами 100,2 × 85,6 мм, с полициклическими очертаниями, неоднородной структуры. Выполнена биопсия новообразования левой молочной железы. По данным гистологического исследования получен материал, представленный роговыми массами и фиброзной тканью. Таким образом, в первую очередь следует предполагать эпидермальную кисту. Выстилка кисты не обнаружена. Пациентке рекомендовано хирургическое лечение в объеме секторальной резекции с выявленным новообразованием, от которого она на тот момент отказалась. Однако она повторно обратилась в РНЦРР в 2024 г.

Состояние на момент поступления: при клиническом осмотре молочные железы развиты правильно, левая молочная железа деформирована за счет выступающего новообразования в области наружных квадрантов. Новообразование плотноэластичной консистенции, подвижное, максимальным размером до 15 см, не спаянное с кожей, безболезненное при пальпации. Справа узловых новообразований четко не пальпируется. Кожа сосков не изменена, выделений из сосков нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

Маммография от 01.10.2024: на маммограммах обеих молочных желез в 2 проекциях структура представлена преимущественно фиброзно-железистой тканью. Справа узловых новообразований не определяются. Слева в верхненаружном квадранте определяется высокоинтенсивная тень новообразования с относительно четким



Рис. 1. Клинический осмотр молочных желез пациентки О., 41 года, на момент поступления (эти и остальные фотографии в статье представлены авторами)

Fig. 1. Clinical examination of the mammary glands of patient O., 41 years old, at the time of admission (these and other photographs in the article are provided by the authors)

контуром, размерами 112 × 86 мм. Аксиллярные лимфатические узлы не визуализируются. Заключение: новообразование в левой молочной железе по типу фиброаденомы. Категория BI-RADS 4 слева (рис. 2).

Ультразвуковое исследование левой молочной железы от 28.10.2024: картина фиброзно-кистозной мастопатии, на этом фоне на границе верхних квадрантов, в центральном отделе определяется неоднородное гипоэхогенное новообразование с ровными четкими контурами, с единичным периферическим локусом кровотока. Аксиллярные лимфатические узлы структурно не изменены, размером до 1 см. Определить размеры новообразования не представлялось технически возможным в связи с малым разрешением экрана (рис. 3–5).

28.10.2024 в маммологической клинике РНЦРР пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме резекции левой молочной железы (рис. 6).

При плановом гистологическом исследовании послеоперационного материала макроскопически определяется киста размерами 11 × 8 × 5,5 см. Внутренняя поверхность стенки кисты гладкая, серая. Толщина стенки 0,3 см, в просвете кисты сало. Микроскопически стенка кисты молочной железы представлена фиброзной тканью, выстлана многослойным плоским ороговевающим эпителием. В просвете кисты — роговые массы. Грану-

лематозная реакция стромы в стенке кисты. Придатки кожи в стенке кисты не обнаружены. Заключение: эпидермальная киста молочной железы (рис. 7).

Эпидермальные кисты, локализующиеся в паренхиме молочной железы, встречаются достаточно редко. Первый гистологически подтвержденный тип эпидермальной кисты молочной железы был зарегистрирован в больнице Джона Хопкинса в Балтиморе (США) в декабре 1900 г. [7], и в настоящее время в англоязычной литературе описано только 100 случаев эпидермальных кист, локализующихся в паренхиме молочной железы, из различных клинических случаев и обзора литературы [8]. Из всех описанных случаев в англоязычной литературе на основании базы данных PubMed наибольший

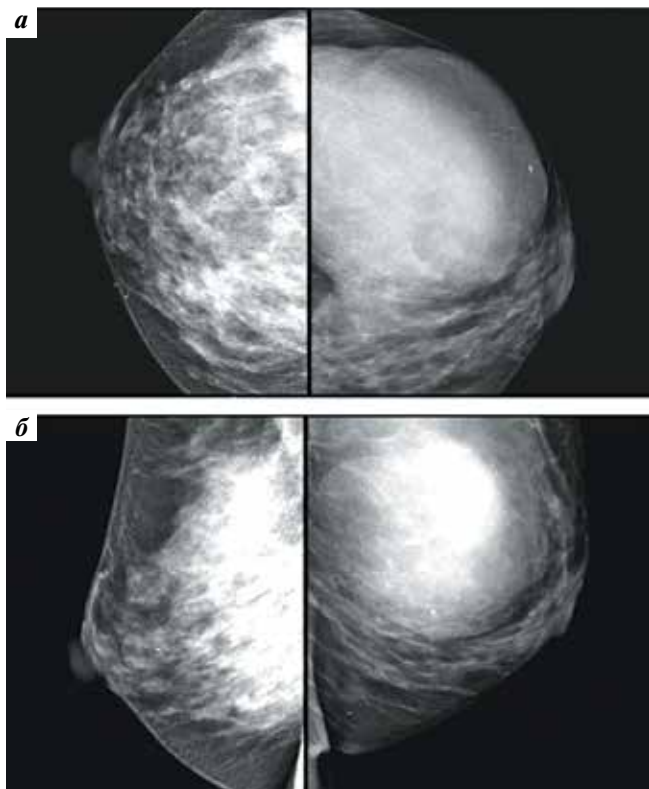


Рис. 2. Цифровая рентгенограмма пациентки О., 41 года: а — прямая проекция; б — боковая проекция

Fig. 2. Digital radiograph of patient O., 41 years old: а — direct projection; б — lateral projection

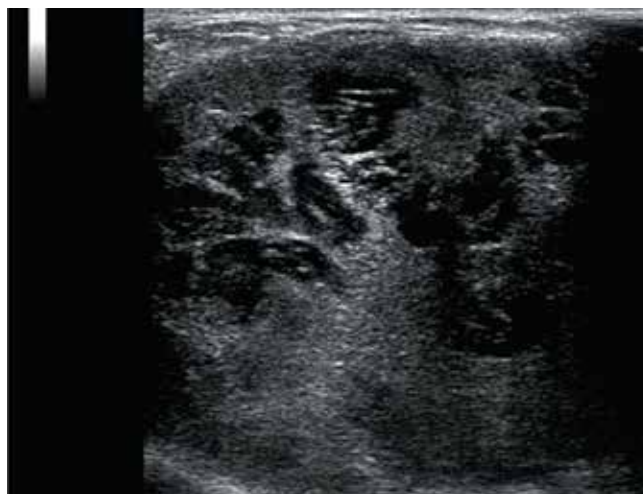


Рис. 3. Ультразвуковое исследование левой молочной железы (В-режим) пациентки О., 41 года

Fig. 3. Ultrasound examination of the left mammary gland (B-mode) of patient O., 41 years old

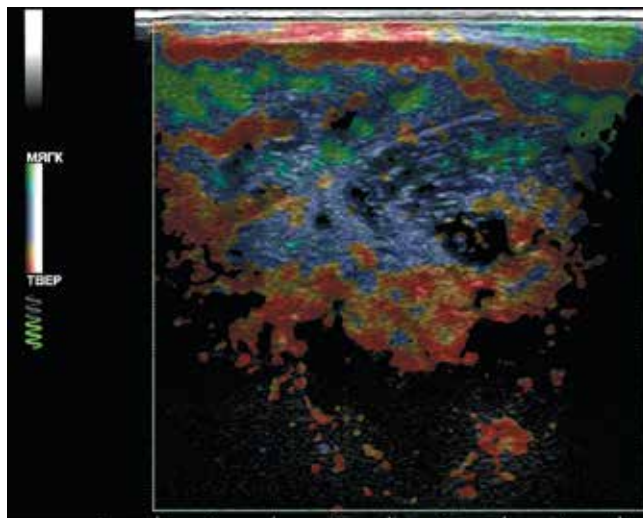


Рис. 4. Sonoэластография левой молочной железы пациентки О., 41 года

Fig. 4. Sonoelastography of the left mammary gland of patient O., 41 years old

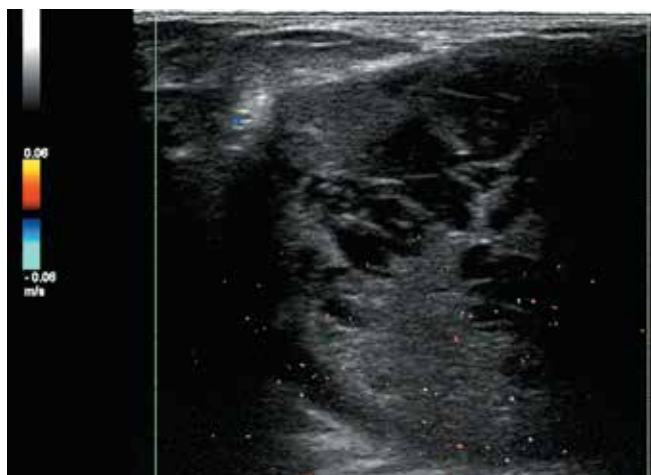


Рис. 5. Ультразвуковое исследование левой молочной железы (в режиме цветового доплеровского картирования) пациентки О., 41 года

Fig. 5. Ultrasound examination of the left mammary gland (in color Doppler mapping mode) of patient O., 41 years old

размер эпидермальной кисты молочной железы был зарегистрирован в 2011 г. у пациента мужского пола и составил 10×8 см [9], в нашем же клиническом случае размер кисты составил $11 \times 8 \times 5,5$ см.

Патогенез эпидермальной кисты остается неизвестным, но было выдвинуто 5 теорий. Во-первых, эпидермальная киста может развиваться из-за обструкции волосяного фолликула или поры [10]. Во-вторых, она может быть результатом кистозной реакции в дерме от воспаленных волосяных структур [11]. В-третьих, она может возникнуть в результате травмы или хирургического вмешательства (такого как редукционная маммопластика или пункционная биопсия молочной железы) [12]. В-четвертых, эпидермальная киста молочной железы может быть врожденной [13]. Наконец, это новообразование может развиваться в результате плоскоклеточной метаплазии в случаях фиброно-кистозной болезни, фиброаденомы или филоидной опухоли [14]. В литературе также встречаются случаи



Рис. 6. Этапы хирургического лечения пациентки О., 41 года

Fig. 6. Stages of surgical treatment of patient O., 41 years old

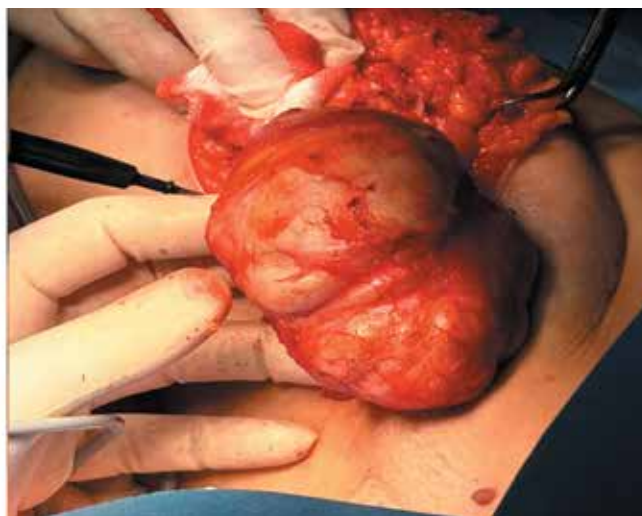


Рис. 7. Эпидермальная киста левой молочной железы пациентки О., 41 года

Fig. 7. Epidermal cyst of the left mammary gland of patient O., 41 years old



Таблица 1. Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы
Table 1. Comparative characteristics of benign and malignant neoplasms of the mammary gland

Новообразование Neoplasm	Пальпация Palpation	Ультразвуковое исследование Ultrasound examination	Маммография Mammography	Гистологическое исследование Histological examination
Эпидермальная киста Epidermal cyst	Плотнoэластичное подвижное узловое новообразование, безболезненное при пальпации A dense-elastic, mobile nodular neoplasm, painless on palpation	Неоднородное гипoэxогенное новообразование с ровными, четкими контурами, аваскулярное при цветовом доплеровском картировании Heterogeneous hypoechoic neoplasm with smooth, clear contours, avascular on color Doppler mapping	Округлая высокоинтенсивная тень новообразования с относительно четкими контурами Rounded high-intensity shadow of the neoplasm with relatively clear contours	Представляет собой полость, стенки которой выстланы эпителием, состоящим из зернистых и шиповатых клеток. Придатки кожи отсутствуют. Полость заполнена роговыми массами и чешуйками It is a cavity, the walls of which are lined with epithelium, consisting of granular and spiny cells. There are no skin appendages. The cavity is filled with horny masses and flakes
Фиброаденома Fibroadenoma	Безболезненное уплотнение с гладкой и эластичной структурой, относительно подвижное A painless lump with a smooth and elastic structure, relatively mobile	Хорошо очерченное овальное новообразование, ширина которого превышает высоту, гипoэxогенное с низким уровнем эxосигналов Well-circumscribed oval neoplasm, wider than tall, hypoechoic with low echo levels	Овальное или круглое однородное новообразование, резко отграниченное от нормальной ткани молочной железы An oval or round homogeneous neoplasm, sharply demarcated from normal breast tissue	Состоит из пролиферирующих эпителиальных элементов и соединительной ткани Consists of proliferating epithelial elements and connective tissue
Филлоидная опухоль Phyllodes tumor	Новообразование с крупнобугристыми контурами, безболезненное при пальпации, отличается быстрым ростом A neoplasm with large tuberculous contours, painless on palpation, characterized by rapid growth	Смешанная эxогенность за счет неоднородной структуры, нечеткие контуры, выраженная внутриузловая васкуляризация в режиме цветового доплеровского картирования. При эластографии – мозаичное окрашивание по всей его площади Mixed echogenicity due to heterogeneous structure, fuzzy contours, pronounced intranodal vascularization in color Doppler mapping mode. With elastography – mosaic coloring over its entire area	Высокоинтенсивная тень узлового новообразования, контуры которого преимущественно четкие и неровные за счет дольчатой структуры High-intensity shadow of a nodular neoplasm, the contours of which are predominantly clear and uneven due to the lobular structure	Смесь фибробластов, окруженных стромой и эпителиальными клетками, которые образуют большие протоки A mixture of fibroblasts surrounded by stroma and epithelial cells that form large ducts
Муцинозная карцинома Mucinous carcinoma	Новообразование с четко выраженными краями, мягкой консистенции, трудно смещаемое относительно других тканей A neoplasm with clearly defined edges, soft consistency, difficult to move relative to other tissues	Новообразование неправильной формы, не имеющее четких границ, с кистозным компонентом, изо-/гипoэxогенное, аваскулярное при цветовом доплеровском картировании Irregularly shaped neoplasm with no clear boundaries, with a cystic component, iso-/hypoechoic, avascular on color Doppler mapping	Плохо очерченное, дольчатое новообразование без признаков кальциноза Poorly defined, lobulated neoplasm without signs of calcification	Состоит из муцинозных озер, разделенных фиброзными перегородками, с многочисленными опухолевыми клетками среднего и крупного размера с умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы Consists of mucinous lakes separated by fibrous septa, with numerous medium to large sized tumor cells with a moderate amount of eosinophilic cytoplasm

злокачественной трансформации эпидермальной кисты молочной железы в плоскоклеточный рак [15].

Клиническая картина эпидермальной кисты варьирует от кровянистых выделений из сосков до быстрорастущего новообразования молочной железы, имитирующего злокачественное [16]. «Золотым стандартом» для диагностики данного новообразования является ультразвуковое исследование. Характерный сонографический вид эпидермоидной кисты в виде «лукового кольца» обусловлен чередованием гипо- и гиперэхогенных слоев без внутренних оттоков [17].

Несмотря на то что эпидермальная киста чаще является доброкачественным новообразованием, сообщалось и о злокачественной трансформации с частотой от 0,011 до 19 % [18]. Важна правильная дифференциальная диагностика между другими доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной железы [19]. Дифференциальную диагностику эпидермальных кист следует проводить с фиброаденомами [20, 21], доброкачественными филоидными опухолями [22] и муцинозными карциномами [23] (табл. 1).

В данной статье мы рассмотрели редкий клинический случай гигантской эпидермальной кисты, локализуемой в паренхиме молочной железы. Настоящий пример интересен 3 аспектами. Во-первых, данное распространенное доброкачественное новооб-

разование имело нетипичную для него локализацию: киста располагалась глубоко в паренхиме молочной железы и не имела связи с поверхностью кожи. Точный патогенез таких эпидермальных кист изучен мало. Мы предполагаем, что в нашем случае возникновение не-лактационного мастита было связано с воспалением кисты, которая адекватно хирургически не была удалена. Возможно, это и способствовало имплантации эпителиальных клеток глубоко в паренхиму молочной железы и образованию эпидермальной кисты, обладающей медленным ростом. Во-вторых, при анализе зарубежных данных литературы нами не обнаружено описаний подобного новообразования размерами >10 см, как в представленном нами клиническом случае. В-третьих, нами составлена и представлена характеристика эпидермальной кисты в сравнении с другими доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной железы.

Данный клинический случай повысит осведомленность практикующих врачей о встречаемости эпидермальных кист в паренхиме молочной железы и возможности дифференциальной диагностики с другими новообразованиями молочной железы. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на выявлении факторов, способных влиять на развитие эпидермальных кист, включая гормональную терапию или генетическую предрасположенность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhao A., Kedarisetty S., Arriola A.G.P., Isaacson G. Pilomatixoma and its Imitators. *Ear Nose Throat J* 2024;103(3):183–9. DOI: 10.1177/01455613211044778
2. Hoang V.T., Trinh C.T., Nguyen C.H. et al. Overview of epidermoid cyst. *Eur J Radiol Open* 2019;6:291–301. DOI: 10.1016/j.ejro.2019.08.003
3. Wollina U., Langner D., Tchernev G. et al. Epidermoid cysts – a wide spectrum of clinical presentation and successful treatment by surgery: A retrospective 10-year analysis and literature review. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6(1):28–30. DOI: 10.3889/oamjms.2018.027
4. Nigam J.S., Bharti J.N., Nair V. et al. Epidermal cysts: A clinicopathological analysis with emphasis on unusual findings. *Int J Trichology* 2017;9(3):108–12. DOI: 10.4103/ijt.ijt_16_17
5. Arandes-Marcocci J., Melé-Ninot G., Quintana-Codina M. et al. Palmoplantar epidermoid cysts: two cases and brief review of the literature. *Dermatol Online J* 2019;25(10):13030/qt5s5557j7.
6. Nair I., Zammit A., Williamson T., Sadasivan A.P. Complete resection of a giant epidermoid cyst of the occipital bone: Case report and systematic review. *CNS Oncol* 2024;13(1):2415279. DOI: 10.1080/20450907.2024.2415279
7. Lam S.Y., Kasthoori J.J., Mun K.S., Rahmat K. Epidermal inclusion cyst of the breast: A rare benign entity. *Singapore Med J* 2010;51(12):e191–4.
8. Abdul Jalil K.I., Herlihy D., Kelly E.J. Double trouble: A case of bilateral multiple epidermal inclusion cysts after reduction mammoplasty. *Case Rep Plast Surg Hand Surg* 2023;10(1):2158832. DOI: 10.1080/23320885.2022.2158832
9. Mote D.G., Shukla A.A. Epidermal inclusion cyst masquerading breast lump. *Indian J Surg* 2011;73(6):458–9. DOI: 10.1007/s12262-011-0253-2
10. Singh M., Maheshwari B., Khurana N., Jain S. Epidermal inclusion cyst in breast: Is it so rare? *J Cytol* 2012;29(3):169–72. DOI: 10.4103/0970-9371.101165
11. Golshan Momeni M., Anavim A., Lin F., Tehranzadeh J. Giant epidermal inclusion cyst of buttock. *Skeletal Radiol* 2006;35(11):864–6. DOI: 10.1007/s00256-006-0098-0
12. Kim S.J., Kim W.G. Clinical and imaging features of a ruptured epidermal inclusion cyst in the subareolar area: A case report. *Am J Case Rep* 2019;20:580–6. DOI: 10.12659/AJCR.914412
13. Amrani A., Sahu P., Dayal S., Verma P. Congenital epidermal inclusion cyst on the breast: A case series of a rare entity. *Int J Appl Basic Med Res* 2018;8(1):54–6. DOI: 10.4103/ijabmr.IJABMR_303_16
14. Lee Y.A., Park S.G. Giant sized epidermal inclusion cyst of the breast initially mimicking a large fibroadenoma or phyllodes tumor. *J Korean Surg Soc* 2012;83(2):107–10. DOI: 10.4174/jkss.2012.83.2.107
15. Hernández-Villafranca S., Osorio I., Salido S. et al. Squamous cell carcinoma arising from an epidermal inclusion cyst in breast: An extremely rare diagnosis. *Breast J* 2021;27(2):176, 177. DOI: 10.1111/tbj.14155
16. Paliotta A., Sapienza P., D’Ermo G. et al. Epidermal inclusion cyst of the breast: A literature review. *Oncol Lett* 2016;11(1):657–60. DOI: 10.3892/ol.2015.3968

17. Crystal P., Shaco-Levy R. Concentric rings within a breast mass on sonography: Lamellated keratin in an epidermal inclusion cyst. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(3 Suppl):S47–8. DOI: 10.2214/ajr.184.3_supplement.01840s47
18. Frank E., Macias D., Hondorp B. et al. Incidental squamous cell carcinoma in an epidermal inclusion cyst: A case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol* 2018;10(1):61–8. DOI: 10.1159/000487794
19. Lee Y.A., Park S.G. Giant sized epidermal inclusion cyst of the breast initially mimicking a large fibroadenoma or phyllodes tumor. *J Korean Surg Soc* 2012;83(2):107–10. DOI: 10.4174/jkss.2012.83.2.107
20. Pandit P., Murkey S.P., Agarwal A. et al. Understanding fibroadenoma of the breast: A comprehensive review of pre-operative and post-operative clinicopathological correlations. *Cureus* 2023;15(12):e51329. DOI: 10.7759/cureus.51329
21. Hudson-Phillips S., Graham G., Cox K., Al Sarakbi W. Fibroadenoma: A guide for junior clinicians. *Br J Hosp Med (Lond)* 2022;83(10):1–9. DOI: 10.12968/hmed.2022.0070
22. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Филлоидные опухоли молочной железы. От диагностики до патоморфологического исследования. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2021;17(3):69–78. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-69-78
Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A. et al. Phyllodes breast tumor. From diagnostic to pathomorphological examination. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2021;17(3):69–78. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-69-78
23. Prajapati Y.H., Bhabhor V., Mehta K.S. et al. Pure mucinous adenocarcinoma of the breast with the rare lymphoplasmacytic infiltration: A case report with review of literature. *Clin Case Rep* 2024;12(4):e8560. DOI: 10.1002/ccr3.8560

Вклад авторов

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
Т.В. Шерстнева, К.Б. Ищенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;
А.А. Калинина-Масри, В.О. Клешнева: написание статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;
П.В. Муравьева, М.А. Ходорович: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.

Authors' contributions

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy: development of study design, analysis of obtained data;
T.V. Sherstneva, K.B. Ishchenko: obtaining data for analysis, analysis of obtained data at the diagnostic stage;
A.A. Kalinina-Masri, V.O. Kleshneva: writing the article, obtaining data for analysis, analysis of obtained data at the diagnostic stage;
P.V. Muravyova, M.A. Khodorovich: review of publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Ходорович / O.S. Khodorovich: <https://orcid.org/0000-0002-6014-4597>
В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>
А.А. Калинина-Масри / A.A. Kalinina-Masri: <https://orcid.org/0000-0002-8265-1848>
Т.В. Шерстнева / T.V. Sherstneva: <https://orcid.org/0000-0002-3261-0984>
В.О. Клешнева / V.O. Kleshneva: <https://orcid.org/0000-0002-0802-2437>
К.Б. Ищенко / K.B. Ishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7667-3306>
П.В. Муравьева / P.V. Muravyova: <https://orcid.org/0009-0009-4683-5349>
М.А. Ходорович / M.A. Khodorovich: <https://orcid.org/0000-0001-7515-3034>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed informed consent for the publication of her data.

Article submitted: 05.12.2024. **Accepted for publication:** 17.12.2024. **Published online:** 27.12.2024.

Статья поступила: 05.12.2024. Принята к публикации: 17.12.2024. Опубликовано онлайн: 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-95-100>

Трастузумаб дерукстекан в поздних линиях терапии HER2-слабоположительного метастатического рака молочной железы: клиническое наблюдение

Р.А. Мурашко¹, С.В. Шаров¹, Е.П. Чашникова²

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

²индивидуальный предприниматель

Контакты: Сергей Викторович Шаров dr_sch@mail.ru

Конъюгат нового поколения трастузумаб дерукстекан (trastuzumab deruxtecán, T-DXd) показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ), получивших ранее режим лекарственной терапии, содержащий анти-HER2 таргетные препараты, а также для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-слабоположительным РМЖ (1+ или 2+ по данным иммуногистохимического исследования/отрицательным по данным гибридизации *in situ*), получивших ранее системную терапию по поводу метастатического заболевания, или у которых возник рецидив во время адъювантной химиотерапии или в течение 6 мес после ее завершения. На фоне положительных данных применения T-DXd в разных популяциях пациентов с метастатическим РМЖ целесообразен сбор данных реальной клинической практики для расширения возможностей терапии.

Пациентка 67 лет получала T-DXd в качестве 6-й линии терапии рецидивирующего HER2-слабоположительного метастатического РМЖ, с сокращением размеров метастатического очага в печени на 20 % и отсутствием прогрессирования на фоне терапии. Данные клинического случая собраны в рамках изучения монотерапии T-DXd у пациентов с метастатическим РМЖ, получивших до этого не менее 2 линий системной терапии, в реальной практике Клинического онкологического диспансера № 1 г. Краснодара.

Представленный клинический случай согласуется с данными клинического исследования DESTINY-Breast04 и показывает перспективность применения T-DXd в реальной клинической практике у пациентов с метастатическим HER2-слабоположительным РМЖ на поздних линиях терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, поздние линии терапии, метастазы в печени, метастазирование, трастузумаб дерукстекан, HER2-слабоположительный, рак молочной железы с HER2-low экспрессией

Для цитирования: Мурашко Р.А., Шаров С.В., Чашникова Е.П. Трастузумаб дерукстекан в поздних линиях терапии HER2-слабоположительного метастатического рака молочной железы: клиническое наблюдение. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):95–100.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-95-100>

Trastuzumab deruxtecán for the late lines of treatment for HER2-low metastatic breast cancer: a clinical case

R.A. Murashko¹, S.V. Sharov¹, E.P. Chashnikova²

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

²individual entrepreneur

Contacts: Sergey Viktorovich Sharov dr_sch@mail.ru

The new generation conjugate trastuzumab deruxtecán (T-DXd) is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer (BC) who have previously received a drug regimen containing anti-HER2 targeted agents, as well as for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-weakly

positive breast cancer (1+ or 2+ by immunohistochemistry/negative by *in situ* hybridization) who have received prior systemic therapy for metastatic disease or who have relapsed during or within 6 months of completion of adjuvant chemotherapy. Given the positive data on the use of T-DXd in different populations of patients with metastatic BC, it is advisable to collect data from real-world clinical practice to expand treatment options.

A 67-year-old female patient received T-DXd as a sixth-line therapy for recurrent HER2-low metastatic BC, with a 20 % reduction in the size of the liver metastasis and no progression during therapy. The data of the clinical case were collected as part of a study of T-DXd monotherapy in patients with metastatic BC who had previously received at least 2 lines of systemic therapy, in the real-life practice of the Clinical Oncological Dispensary No. 1 of Krasnodar.

The presented clinical case is consistent with the data of the clinical study DESTINY-Breast04 and shows the potential for using T-DXd in real-life clinical practice in patients with metastatic HER2-weakly positive BC in late lines.

Keywords: breast cancer, late lines of therapy, liver metastases, metastasis, trastuzumab deruxtecan, HER2-low, breast cancer with HER2-low expression

For citation: Murashko R.A., Sharov S.V., Chashnikova E.P. Trastuzumab deruxtecan for the late lines of treatment for HER2-low metastatic breast cancer: a clinical case. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):95–100. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-95-100>

Трастузумаб дерукстекан (trastuzumab deruxtecan, T-DXd), конъюгат нового поколения анти-HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа) моноклонального антитела и ингибитора топоизомеразы I, показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ), получивших ранее режим лекарственной терапии, содержащий анти-HER2 таргетные препараты, а также для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-слабоположительным РМЖ (1+ или 2+ по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ 1+ или 2+)/отрицательным по данным гибридизации *in situ* (ISH–)), получивших ранее системную терапию по поводу метастатического заболевания, или у которых возник рецидив во время адъювантной химиотерапии или в течение 6 мес после ее завершения [1].

Обладая уникальным механизмом действия, T-DXd демонстрирует высокую эффективность не только при гиперэкспрессии/амплификации HER2, но и при низкой и ультранизкой экспрессии рецептора [2].

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы DESTINY-Breast03 [3–5] терапия T-DXd статистически достоверно и клинически значимо превзошла лечение трастузумабом эмтанзином по всем оцениваемым параметрам эффективности. Медиана выживаемости без прогрессирования, согласно независимой центральной экспертной оценке в заслепленном режиме (blinded independent central review, BICR), в группе трастузумаба дерукстекана была в 4 раза выше (28,8 мес против 6,8 мес; отношение рисков (ОР) 0,33; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,43), чем в группе терапии трастузумабом эмтанзином. Отмечено также статистически значимое увеличение общей выживаемости: медиана общей выживаемости соста-

вила 52,6 мес против 42,7 мес (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,56–0,94) в когортах T-DXd и трастузумаба эмтанзина соответственно [3–5].

Механизм действия T-DXd позволяет использовать его в популяциях с гетерогенным статусом по HER2 [6]. После присоединения антитела к рецептору HER2 и блокады HER2-зависимого сигнального пути T-DXd поглощается опухолевой клеткой, после чего под действием внутриклеточных ферментов высвобождается мощный цитостатик дерукстекан, который проникает в ядро и вызывает повреждение ДНК опухолевой клетки. Цитотоксический компонент дерукстекан обладает высокой проницаемостью через клеточные мембраны, что позволяет уничтожить как опухолевые клетки-мишени, так и окружающие их опухолевые клетки, которые могут иметь слабую экспрессию рецепторов HER2 или не иметь ее вовсе. Эта особенность позволяет использовать T-DXd при HER2-слабоположительном метастатическом РМЖ [6].

В настоящее время представляется целесообразным сбор и анализ данных применения T-DXd в реальной клинической практике в Российской Федерации для дополнения опубликованных данных клинических исследований.

Представляем данные клинического наблюдения пациентки, получавшей T-DXd в качестве 6-й линии терапии метастатического РМЖ, что привело к уменьшению размера метастатического очага в печени на 20 %, и первые результаты наблюдения за пациентами, получающими T-DXd для терапии метастатического РМЖ на базе Клинического онкологического диспансера № 1 г. Краснодара.

Клинический случай

Пациентка, 67 лет. Злокачественное новообразование правой молочной железы впервые диагностировано в 1996 г. в возрасте 39 лет. Проведены химиотерапия

и оперативное лечение. В 2019 г. произошел рецидив в области послеоперационного рубца. В рамках 1-й линии терапии метастатического заболевания проведено 4 курса полихимиотерапии в режиме АС (доксорубин и циклофосфамид), далее – гормональная терапия ингибиторами ароматазы. В феврале 2021 г. произошло прогрессирование заболевания: обнаружены метастазы в печени. Выполнена биопсия новообразования печени и назначены абемациклиз и фулвестрант (2-я линия). В ходе планового наблюдения в октябре 2022 г. обнаружена отрицательная динамика метастазов в печени и назначен капецитабин (3-я линия). После ремиссии в июле 2023 г. обнаружено прогрессирование метастазов в печени, назначены паклитаксел и бевацизумаб (4-я линия). Для поддержки назначен тамоксифен (5-я линия). В марте 2024 г. снова наблюдалось прогрессирование метастатического процесса в печени по данным компьютерной томографии (КТ) (рис. 1).

Данные обследования от апреля 2024 г.: злокачественное новообразование правой молочной железы, T2N1M0, стадия IIb. Уровень экспрессии рецепторов эстрогенов – 100 %, уровень экспрессии рецепторов прогестерона – 70 %, слабopоложительная экспрессия HER2 (1+), уровень антигена Ki-67 – 20 %.

По результатам КТ (см. рис. 1) в апреле 2024 г. пациентка начала получать трастузумаб дерукстекан

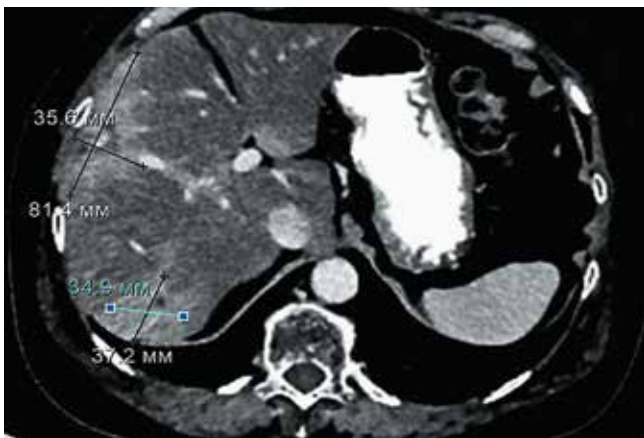


Рис. 1. Пациентка 67 лет с метастатическим раком молочной железы. Компьютерная томография от 28.03.2024. Множественные мягкотканые новообразования правой и левой долей органа при относительно стабильном количестве характеризуются увеличением размеров, в том числе в виде конгломератной массы S4, S5 до 81 × 35 мм (ранее 70 × 24 мм), в наивысшей поддиафрагмальной части S7 – метастатический очаг до 14 × 10 мм (ранее 8 × 7 мм), очаги в S4a до 33 × 19 мм (ранее 19,0 × 15,5 мм) у парietальной поверхности, в S6 – очаги до 37 × 33 мм (ранее 27 × 19 мм)

Fig. 1. A 67-year-old female patient with metastatic breast cancer. Computer tomography scan on 28 March, 2024. Multiple soft tissue formations in the right and left lobes of the organ, with a relatively stable number, increased in size compared to the previous scan, including a conglomerate mass S4, S5 up to 81 × 35 mm (previously 70 × 24 mm), a metastatic lesion up to 14 × 10 mm (previously 8 × 7 mm) in the highest subdiaphragmatic part of S7, foci in S4a up to 33 × 19 mm (previously 19.0 × 15.5 mm) at the parietal surface, and in S6 up to 37 × 33 mm (previously 27 × 19 mm)



Рис. 2. Пациентка 67 лет с метастатическим раком молочной железы. Компьютерная томография от 25.09.2024. Сокращение размеров метастатического очага в печени при стабилизации количества очагов (редукция размеров очага в S6 на 20 %)

Fig. 2. A 67-year-old female patient with metastatic breast cancer. Computer tomography scan from 25 September, 2024. The metastatic lesion in the liver reduced in size, and the number of foci stabilized (the S6 lesion size decreased by 20 %)

(6-я линия терапии). Через 3 мес терапии КТ показала стабилизацию метастазов печени по количеству и размерам; еще через 2 мес терапии, в сентябре 2024 г., – редукцию размеров очага на 20 % (рис. 2).

Состояние пациентки в настоящее время удовлетворительное, отмечается положительная динамика. Всего с апреля 2024 г. проведено 10 курсов терапии лекарственным препаратом трастузумаб дерукстекан. Переносимость препарата удовлетворительная, терапия продолжается.

Всего на базе Клинического онкологического диспансера № 1 г. Краснодара в 2024 г. получали монотерапию T-DXd 15 пациентов. На дату среза данных, октябрь 2024 г., 80 % из них продолжали получать терапию. Среднее число линий терапии в анамнезе составило 4 (2–12). Более подробные данные приведены в табл. 1.

Благодаря уникальному механизму действия и воздействию на опухоли с разным статусом HER2 применение T-DXd сопровождается увеличением выживаемости, достижением объективного ответа на терапию у пациентов с метастатическим РМЖ [6].

T-DXd уже рекомендован Российским обществом онкомаммологов (РООМ) к применению со 2-й линии терапии у пациентов с метастатическим или неоперабельным местно-распространенным гормонорефрактерным или гормон-отрицательным HER2-слабоположительным РМЖ (ИГХ 1+ или 2+/ISH–), получивших ранее системную терапию (химио- и/или эндокринотерапию), либо с прогрессированием во время адъювантной химиотерапии или в течение 6 мес после ее окончания [7]. Согласно рекомендациям Рос-

Таблица 1. Результаты применения трастузумаба дерукстекана у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получивших не менее 2 линий системной терапии в анамнезе, в Клиническом онкологическом диспансере № 1 г. Краснодара, 2024 г.

Table 1. Results of trastuzumab deruxtecan treatment in patients with mBC who received at least 2 previous lines of systemic therapy, in the Clinical Oncological Dispensary No. 1, Krasnodar, 2024

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Число линий терапии в анамнезе Number of lines of therapy in the anamnesis	M1	Начало терапии трастузумабом дерукстеканом Initiation of therapy with trastuzumab deruxtecan	HER2-статус HER2 status	Ответ на терапию Response to therapy
1	60	3	PUL, LYM, BRA	Май 2023 May 2023	3+	ЧО PR
2	62	4	PUL, LYM, BRA	Февраль 2024 February 2024	3+	ЧО PR
3	68	3	PUL, LYM	Март 2024 March 2024	3+	н/д n/d
4	42	4	HEP, ADR, LYM, OSS, BRA	Апрель 2024 April 2024	3+	ЧО PR
5	67	5	HEP	Апрель 2024 April 2024	1+	СЗ SD
6	50	3	PUL, OSS, BRA	Май 2024 May 2024	3+	н/д n/d
7	55	4	PUL, LYM, OSS	Май 2024 May 2024	3+	ЧО PR
8	47	12	HEP, PUL, LYM	Август 2024 August 2024	3+	ЧО PR
9	68	4	HEP, PUL, OSS	Август 2024 August 2024	3+	ЧО PR
10	56	3	PUL, LYM, OTH	Сентябрь 2024 September 2024	3+	СЗ SD
11	39	2	PUL, LYM, OSS	Октябрь 2024 October 2024	3+	н/д n/d
12	36	3	HEP, PUL, LYM, OSS	Октябрь 2024 October 2024	3+	н/д n/d
13	54	5	LYM, OSS	Октябрь 2024 October 2024	3+	н/д n/d
14	41	5	HEP, PUL, OSS	Октябрь 2024 October 2024	3+	н/д n/d
15	42	4	HEP, PUL, LYM, OSS, BRA	Октябрь 2024 October 2024	3+	н/д n/d

Примечание. M1 – первичный метастатический очаг; PUL – легкие; HEP – печень; BRA – головной мозг; OSS – кости; LYM – лимфатические узлы; ADR – надпочечники; OTH – другие; н/д – нет данных; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания.

Note. M1 – primary metastatic site; PUL – lung; HEP – liver; BRA – brain; OSS – bones; LYM – lymph nodes; ADR – adrenal glands; OTH – others; n/d – no data; PR – partial response; SD – stable disease.

сийского общества онкомаммологов, терапия T-DXd может быть рекомендована у больных гормонозависимым РМЖ с симптомным течением заболевания после прогрессирования на фоне предшествующей химиотерапии [7]. Также T-DXd рекомендуется к применению с 3-й линии терапии в последних рекомендациях

по терапии РМЖ Российского общества клинической онкологии [8].

Моделирование потенциального вклада от применения T-DXd для лечения метастатического РМЖ в снижение смертности от злокачественных новообразований в России показало, что переход к использованию T-DXd

во 2-й и 3-й линиях терапии, в том числе при HER2-слабоположительном метастатическом РМЖ, будет способствовать снижению смертности населения от новообразований (в том числе злокачественных) к 2030 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения в соответствии с государственной программой «Развитие здравоохранения» [9].

В представленном клиническом случае применение Т-DXd оправдано на фоне многократного прогрессирования опухоли после 5 линий системной терапии метастатического заболевания и согласуется с данными клинических исследований.

В открытом исследовании I фазы J101 у 54 больных HER2-low распространенным РМЖ терапия Т-DXd показала высокую эффективность у сильно предлеченных пациентов (медиана числа предшествующих линий терапии – 7,5) [6]. В последующем открытом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы Destiny-Breast04 [10, 11] сравнивали терапию Т-DXd и терапию по выбору врача у пациентов с неоперабельным и/или метастатическим РМЖ с низкой экспрессией HER2 (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH–), которые ранее получали 1 или 2 линии химиотерапии по поводу метастатического заболевания. В когорте пациентов с гормон-рецептор-положительным метастатическим РМЖ и низкой экспрессией HER2 в DESTINY-Breast04 медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,1 мес (95 % ДИ 9,5–11,5) в группе Т-DXd и 5,4 мес (95 % ДИ 4,4–7,1) в группе терапии по выбору врача, ОР 0,51 (95 % ДИ 0,40–0,64). Медиана общей выживаемости составила 23,9 мес (95 % ДИ 20,8–24,8) для группы Т-DXd по сравнению с 17,5 мес (95 % ДИ 15,2–22,4) для группы терапии по выбору врача, ОР 0,64 (95 % ДИ 0,48–0,86) [10].

Положительная динамика в виде сокращения размеров очага на 20 % в описанном клиническом случае согласуется с данными когорты с низкой экспрессией

HER2 в исследовании DESTINY-Breast04 [10, 11]. В этом исследовании у пациентов с положительной динамикой наблюдалось уменьшение размеров целевого очага до 100 %, в том числе у пациентов с низкой экспрессией HER2.

Что касается других пациентов, проходивших лечение в Клиническом онкологическом диспансере № 1 г. Краснодара, на дату среза, октябрь 2024 г., 80 % (12 из 15) пациентов продолжали получать лечение. У 30 % (5 из 15) пациентов на момент начала терапии Т-DXd имелись метастазы в головной мозг. Из них 1 пациент прекратил терапию по причине развития нежелательного явления и 1 пациент скончался после 2 мес лечения Т-DXd. Остальные пациенты продолжают лечение уже 1, 8 и 18 мес. В последних 2 случаях зарегистрирован частичный ответ на терапию. Эти данные согласуются с результатами недавно опубликованного исследования DESTINY-Breast12, в котором однолетняя выживаемость без прогрессирования (первичная конечная точка по независимой центральной оценке) была зарегистрирована у 61,6 % пациентов, имеющих метастазы в головной мозг на момент включения в исследование [12]. Токсичность терапии была ожидаема и контролируема, развитие пневмонита отмечено у 13,3 % (2 из 15) пациентов. Для более точных выводов требуются более длительное наблюдение за ходом терапии и расширение выборки пациентов.

Приведенное клиническое наблюдение и данные реальной клинической практики подтверждают, что Т-DXd обладает большим потенциалом к повышению выживаемости пациентов на поздних линиях терапии метастатического HER2-ассоциированного РМЖ на фоне приемлемой переносимости терапии.

Расширение спектра клинических ситуаций для применения Т-DXd может способствовать снижению смертности от злокачественных новообразований и повышению качества терапии на поздних линиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Общая характеристика лекарственного препарата Энхерту (лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 100 мг) от 29.10.2024. Регистрационное удостоверение ЛП-Н(001242)-(РГ-РУ) от 21.09.2022 (переоформлено 12.10.2023). Доступно по: https://astrazeneca.ru/api/media/Enhertu_OKhLP.pdf. General characteristics of the medicinal product Enhertu (lyophilisate for the preparation of concentrate for the preparation of solution for infusions, 100 mg) dated 29 October 2024. Registration certificate LP-N(001242)-(RG-RU) dated 21 September 2022 (reissued 12 October 2023). Available at: https://astrazeneca.ru/api/media/Enhertu_OKhLP.pdf. (In Russ.).
2. Артамонова Е.В., Лубенникова Е.В. Выбор терапии HER2-положительного метастатического рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. Диагностика и онкотерапия 2024;(27):60–6. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-27-60-66 Artamonova E.V., Lubennikova E.V. Choice of therapy for HER2-positive metastatic breast cancer in real clinical practice: analysis of physician preferences in Russian Federation. Diagnostika i onkoterapiya = Diagnostics and Oncotherapy 2024;(27):60–6. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2024-27-60-66
3. Cortés J., Kim S., Chung W. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1143–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
4. Daiichi Sankyo, Inc. DS-8201a versus T-DM1 for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxane [DESTINY-Breast03]. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110>.

5. Hurvitz S.A., Kim S.B., Chung W.P. et al. Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) *versus* trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2+ metastatic breast cancer: subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2021 Annual Meeting, 7–10 December 2021.
6. Колядина И.В. Трастузумаб дерукстекан в лечении больных распространенным раком молочной железы с HER2-low экспрессией: по следам исследований последних лет. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):63–76. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-63-76
Kolyadina I.V. Trastuzumab deruxtecán in the treatment of patients with advanced breast cancer with HER2-low expression: Recent studies review. Oпуkholi zhenskoy reпродукtivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2023;19(3):63–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-63-76
7. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов «Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ». Российское общество онкомаммологов, 2024. 297 с. Доступно по: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit?tab=t.0#heading=h.gjdgxs>.
Apanasevich V.I., Artamonova E.V., Ashrafyan L.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Society of Oncology and Mammology “Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer”. Russian Society of Oncomammologists, 2024. 297 p. Available at: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit?tab=t.0#heading=h.gjdgxs>. (In Russ.).
8. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):32–81. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01
9. Тулюяндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. et al. Breast cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Neoplasms 2024;14(3s2):32–81. (In Russ.).
9. Авксентьев Н.А., Макарова Ю.В., Макаров А.С. Моделирование потенциального вклада от применения трастузумаба дерукстекана для лечения рака молочной железы в снижение смертности от злокачественных новообразований в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):55–65. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-16-2-55-65
Avxentyev N.A., Makarova Yu.V., Makarov A.S. Modeling the impact of using trastuzumab deruxtecán in patients with breast cancer on reducing cancer mortality in Russia. Oпуkholi zhenskoy reпродукtivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(2):55–65. (In Russ.).
10. Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecán in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
11. Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) *vs* treatment of physician’s choice in patients with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer: Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022, 3–5 June 2022.
12. АстраЗенека. Трастузумаб дерукстекан показал существенную клиническую эффективность у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы и метастазами в головной мозг. Доступно по: <https://astrazeneca.ru/media/press-releases-for-specialized-media/20241102-ru201>.
AstraZeneca. Trastuzumab deruxtecán showed significant clinical efficacy in patients with HER2-positive breast cancer and brain metastases. Available at: <https://astrazeneca.ru/media/press-releases-for-specialized-media/20241102-ru201>. (In Russ.).

Вклад авторов

Р.А. Мурашко, С.В. Шаров: концепция, сбор материала, редактирование статьи;

Е.П. Чашникова: обзор литературы, написание статьи.

Authors’ contributions

R.A. Murashko, S.V. Sharov: the concept, data collection, editing the article;

E.P. Chashnikova: literature review, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.П. Чашникова / E.P. Chashnikova: <https://orcid.org/0009-0008-7126-6603>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 01.02.2025. Принята к публикации: 12.02.2025. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 01.02.2025. Accepted for publication: 12.02.2025. Published online: 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-101-110>

Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала

О.Г. Григорук^{1, 2}, Т.А. Москвина¹, Л.М. Базулина¹, И.В. Вихлянов^{1, 2}¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 650056 Кемерово, ул. Ворошилова, 22А**Контакты:** Ольга Григорьевна Григорук cytolakod@rambler.ru

Введение. Воспроизводимость результатов цитоморфологических аномалий железистого эпителия шейки матки между цитопатологами имеет низкие показатели.

Цель исследования – оценить поражения железистого эпителия в шейке матки в соответствии с системой Бетесда в работе практикующего цитолога.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проведен сравнительный анализ цитологических цервикальных мазков с аномальными изменениями железистого эпителия. Оценка цитологического материала выполнялась в соответствии с системой Бетесда (2014). Для анализа использовали сведения о 112 пациентках в канцер-регистре Алтайского краевого онкологического диспансера (г. Барнаул) за 2023 г. В некоторых наблюдениях применяли метод жидкостной цитологии (процессор ThinPrep™ (Hologic)). Окрашивали препараты по Папаниколу, Паппенгейму и гематоксилином и эозином. При оценке эффективности цитологической диагностики использовали результаты гистологических исследований с учетом клинико-анамнестических сведений.

Результаты. Изучаемые цитограммы пациенток с аномалиями железистых клеток были распределены на группы: атипичные железистые клетки без дополнительного уточнения ($n = 19$ (0,13 %)); атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному ($n = 9$ (0,06 %)); эндоцервикальная аденокарцинома *in situ* ($n = 4$ (0,03 %)); аденокарцинома ($n = 80$ (0,54 %)).

Выводы. Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала имеет решающее значение для последующей кольпоскопии и получения биоматериала для прижизненного гистологического исследования. При определении принадлежности клеток к группе «Атипичные железистые клетки» существует большой дифференциальный ряд различных заболеваний. В данных наблюдениях имеются перспективы дальнейшего совершенствования цитологической диагностики. В группе «Атипичные железистые клетки подозрительные на аденокарциному» в 88,89 % случаев в последующем установлена эндометриальная аденокарцинома. Доли правильной цитологической диагностики в 2 описанных группах составили 91,94 %. В наблюдениях эндоцервикальной аденокарциномы *in situ* в цитологических препаратах клеточные элементы характеризовали аденокарциному. Все диагностированные аденокарциномы – эндоцервикальные, эндометриальные и различных внутренних органов женщины – установлены при последующем гистологическом исследовании. Доля аденокарциномы составила 24,02 % карцином шейки матки, диагностированных цитологически в течение года.

Ключевые слова: классификация Бетесда, цитологическая диагностика, мазок из шейки матки, аномалия железистого эпителия, аденокарцинома

Для цитирования: Григорук О.Г., Москвина Т.А., Базулина Л.М., Вихлянов И.В. Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):101–110.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-101-110>

Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervix

O.G. Grigoruk^{1, 2}, T.A. Moskvina¹, L.M. Bazulina¹, I.V. Vikhlaynov^{1, 2}¹Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;²Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; 22A Voroshilova St., Kemerovo 650056, Russia**Contacts:** Olga Grigoryevna Grigoruk cytolakod@rambler.ru

Background. The reproducibility of cytomorphological abnormalities results of the glandular epithelium of the cervix between cytopathologists is low.

Aim. To evaluate the lesions of the glandular epithelium in the cervix according to the Bethesda system in the practicing cytological work.

Materials and methods. In a retrospective study, a comparative analysis of cytological cervical smears with abnormal changes in the glandular epithelium was performed. The evaluation of cytological material was carried out in accordance with the Bethesda system (2014). For the analysis, we used information about 112 patients from the cancer registry of the Altai Regional Oncology Dispensary (Barnaul) for 2023. In some cases, liquid-based cytology (ThinPrep™ Processor (Hologic)) was used. The preparations were stained using Papanicolaou, Pappenheim and hematoxylin-eosin tests. When assessing the effectiveness of cytological diagnostics, the results of histological studies were used taking into consideration clinical and anamnestic information.

Results. The studied cytograms of patients with glandular cell abnormalities were divided into groups: atypical glandular cells, not otherwise specified ($n = 19$ (0.13 %)); atypical glandular cells suspicious for adenocarcinoma (or favor for neoplastic) ($n = 9$ (0.06 %)); endocervical adenocarcinoma *in situ* ($n = 4$ (0.03 %)); adenocarcinoma ($n = 80$ (0.54 %)).

Conclusion. Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervical canal is crucial for subsequent colposcopy and obtaining biomaterial for intravital histological examination. When determining whether cells belong to the "Atypical glandular cells" group, there is a large differential range of different diseases. These cases provide future outlook for further improvement of cytological diagnostics. In the group of patients "Atypical glandular cells suspicious for adenocarcinoma", endometrial adenocarcinoma was subsequently diagnosed in 88.89 %. The proportion of correct cytological diagnosis in the 2 described groups was 91.94 %. In observations of endocervical adenocarcinoma *in situ*, cellular elements in cytological preparations characterized adenocarcinoma. All diagnosed adenocarcinomas – endocervical, endometrial and various internal organs of the woman's body – were identified during subsequent histological examination. Adenocarcinoma accounted for 24.02 % of the number of cervical carcinomas diagnosed cytologically during the year.

Keywords: Bethesda classification, cytological diagnostics, cervical smear, abnormality of the glandular epithelium, adenocarcinoma

For citation: Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Bazulina L.M., Vikhlyanov I.V. Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervix. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):101–10. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-101-110>

Введение

При цитологическом скрининге заболеваний шейки матки на протяжении многих десятилетий успешно выявляются плоскоклеточные интраэпителиальные поражения и плоскоклеточные карциномы. Цитологический метод используется не только при скрининговых исследованиях, но и как первый этап морфологической диагностики заболеваний шейки матки. Чувствительность метода в выявлении железистых образований ниже, чем при оценке плоскоклеточных изменений, в связи с особенностью материала и его интерпретации. Патологические изменения железистых клеток встречаются реже, чем таковые плоскоклеточных. Частота обнаружения патологических изменений клеток железистого эпителия, по данным литературы, составляет 0,18–0,74 % всех наблюдений цитологического скрининга [1].

В последние годы заболеваемость плоскоклеточной карциномой снизилась, однако увеличилась заболеваемость аденокарциномой *in situ* (adenocarcinoma *in situ*, AIS) и инвазивной аденокарциномой, преимущественно у молодых женщин [2]. В результате изменений гистотипов карцином шейки матки доля пациенток с эндоцервикальными аденокарциномами увеличилась с 5 до 10–25 % [3]. По результатам исследования А.В. Smith

и соавт. (2023), основывавшегося на данных Национальной базы онкологических заболеваний США, доля случаев эндоцервикальной аденокарциномы увеличилась с 19,4 до 23,2 % с 2004 по 2017 г. ($p < 0,001$) по сравнению с плоскоклеточной карциномой [4]. Аденокарцинома была определена у 18811 женщин, плоскоклеточная карцинома – у 68421 пациентки [4]. У женщин в возрасте 20–49 лет относительная частота аденокарциномы шейки матки увеличилась в 2–3 раза – с 10–15 до 20 % [2]. Частота развития аденокарциномы шейки матки после первичного обнаружения атипичных железистых клеток при цитологическом исследовании шейки матки среди пациенток с доступным последующим наблюдением варьирует от 5 до 33 % [5, 6].

Относительное, а также абсолютное увеличение числа случаев аденокарциномы шейки матки привлекло внимание цитологов и молекулярных биологов к железистым поражениям шейки матки [7]. Цитологические критерии диагностики поражений железистых клеток шейки матки были значительно уточнены в последней версии системы Бетесда (The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2014). Однако до настоящего времени все еще существуют проблемы, связанные с точным распознаванием изменений железистых клеток в мазках из шейки матки.

В результате проведенного в 2017 г. исследования BIRST-2 (Bethesda Interobserver Reproducibility Study 2) установлено, что цитоморфологические особенности воспроизводимой точности определения поражения в железистом эпителии шейки матки между цитопатологами (экспертами) имеют низкие результаты, составляющие 1/3 (33 %) [8].

Классификация Бетесда была создана в 1988 г. для единого определения клеточных изменений, преодоления несогласованности между исследователями цервиковагинальной цитологии, а также лучшего взаимопонимания между цитологами и клиницистами [9–11].

Неизменные железистые клетки классифицируются в цитологических препаратах в зависимости от места их происхождения на следующие подкатегории (Bethesda 2014):

- эндоцервикальные клетки;
- клетки эндометрия;
- железистые клетки (неуточненные; из различных мест: яичников, маточных труб и других внутрибрюшинных органов).

Отслоившиеся клетки эндометрия являются нормой в цитологических препаратах шейки матки у женщин репродуктивного возраста и обычно наблюдаются во время менструаций и в пролиферативной фазе менструального цикла с 1-го по 12-й день. В настоящее время указывать в цитологических препаратах присутствие доброкачественных клеток эндометрия рекомендуется у женщин в возрасте 45 лет и старше. У женщин в постменопаузе отслоившиеся клетки эндометрия считаются аномальными и повышают вероятность развития неоплазии [10]. В практической работе часто встречаются случаи без подкатегоризации железистых клеток в связи с ограниченной их воспроизводимостью [12].

В классификации Бетесда, которую используют в настоящее время (2014), одним из основных изменений является замена термина «атипичные железистые клетки неизвестного значения (atypical glandular cells of undetermined significance, AGUS)» на «атипичные железистые клетки (atypical glandular cells, AGC)» [10, 11]. Термин «атипичные железистые клетки» используется для классификации железистых клеток с цитологическими особенностями, отличающимися от таковых неизменного железистого эпителия. Атипичные железистые клетки могут наблюдаться при различных реактивных, воспалительных и метапластических состояниях [11]. Эти клетки невозможно с уверенностью отнести к воспалительным или реактивным изменениям, но и невозможно классифицировать как злокачественные (эндоцервикальная AIS или инвазивная аденокарцинома). В наблюдениях таких клеточных изменений цитопатолог должен указать место происхождения клеток, если есть такая возможность

(например, «эндоцервикальные», «эндометриальные» или «неопределенные» (not otherwise specified, NOS)) [11]. Клиническое значение AGC является важным, особенно у молодых пациенток, лечение которых преимущественно основано на цитологическом диагнозе [11]. В большинстве случаев при цитологическом исследовании AGC обнаруживаются у женщин в возрасте от 25 до 54 лет [13]. У большинства пациенток при последующем гистологическом исследовании патология может быть не обнаружена. Согласно данным литературы, наиболее частым поражением шейки матки после результата цитологического исследования AGC-NOS является плоскоклеточное интраэпителиальное поражение [14]. Наблюдение в динамике показывает, что в дальнейшем в 10–40 % случаев выявляются поражения эпителия высокой степени, чаще плоскоклеточные (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки высокой степени злокачественности (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)/цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II–III степени), чем железистые [15]. У пациенток с результатом цитологического исследования AGC имеет место положительный тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) и вероятность развития HSIL выше в 26,4 раза ($p < 0,0001$) [16]. Риск развития эндоцервикальной карциномы или карциномы эндометрия у пациенток с заключением AGC увеличивается до 21 % [16]. Данное исследование подтверждает, что указание на AGC является значимым диагнозом для высокодифференцированных поражений шейки матки [16]. Тестирование на ВПЧ является эффективным инструментом для выявления лиц с высоким риском в популяции AGC, с положительными и отрицательными прогностическими значениями, что важно для определения клинического риска и дифференциальной диагностики у пациенток с результатом цитологического исследования AGC [16].

Следующая группа изменений железистых клеток в классификации Бетесда – атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному (atypical glandular cells, favor neoplastic, AGC-FN): эндоцервикальную, эндометриальную или неопределенного типа (NOS). Морфология клеток в этой группе количественно или качественно не полностью соответствует критериям AIS или инвазивной аденокарциномы. По данным литературы, в последующем доля аденокарциномы в группе пациенток с AGC-FN составила 68,4–89,5 % [17, 18].

Цитологическая диагностика эндоцервикальной AIS имеет определенные трудности и возможна только при наличии достаточного количества признаков. Нередко цитологическое заключение определяет «атипичные железистые клетки эндоцервикса, подозрительные на аденокарциному». Обследование при цитологическом

заключении AIS начинается с кольпоскопии и эндоцервикальной биопсии. Уточняющий тест на ВПЧ не используется в связи с возможными отрицательными результатами и неадекватностью забора материала. Пациентки, у которых в течение последних 5 лет были определены при цитологическом исследовании предшествующие цервикальные патологии, имели большую вероятность диагностирования AIS или инвазивной карциномы ($p < 0,05$) [19]. Из-за повышенного риска развития неоплазий эндоцервикального типа у пациенток с заключением цитологического исследования мазка из цервикального канала AGC-FN эксцизионная биопсия имеет важное значение [19].

В научной литературе приводятся данные об исследовании, включившем 74 пациентки с AIS [20]. Частота цитологического исследования мазков по Папаниколу составила всего 10,8 %. Средний возраст пациенток с AIS на момент установления диагноза составил 39,9 года [20]. Более половины пациенток с AIS имели сопутствующие поражения шейки матки, включая 26,7 % с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени, 5,7 % с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением низкой степени, 1,9 % с инвазивной плоскоклеточной карциномой, 20,9 % с инвазивной аденокарциномой и 6,7 % с микроинвазивной аденокарциномой [20].

Эндоцервикальная аденокарцинома является вторым по частоте типом опухоли после плоскоклеточной карциномы. Лечат пациенток с плоскоклеточной карциномой и эндоцервикальной аденокарциномой одинаково, однако анализ выживаемости с использованием статистического метода Каплана–Мейера показал худшие результаты у пациенток с эндоцервикальной аденокарциномой [11, 21, 22].

Цитологические критерии эндоцервикальной аденокарциномы совпадают с критериями AIS, но имеют дополнительные признаки, убедительно указывающие на аденокарциному [10].

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г. эндоцервикальные аденокарциномы разделены на 2 группы, которые отличаются клиническими особенностями, различным биологическим поведением, прогнозом и ответом на лечение [3, 23]:

- 1) ВПЧ-ассоциированные карциномы, на долю которых приходится ~85 %. Чаще всего отмечается связь с онкогенным ВПЧ 16, 18 и 45-го типов [3, 24];
- 2) ВПЧ-независимые карциномы (~15 %).

Редкие эндоцервикальные аденокарциномы, которые не могут быть определены морфологически (NOS), могут быть как ассоциированными с ВПЧ, так и независимыми от ВПЧ.

Ассоциированные с ВПЧ эндоцервикальные аденокарциномы включают типичный, муцинозный подвиды и ВПЧ-ассоциированную аденокарциному без

дополнительного уточнения (NOS). Типичные эндоцервикальные аденокарциномы являются наиболее распространенным подвидом, на который приходится ~75 % всех эндоцервикальных аденокарцином, ассоциированных с ВПЧ. Они возникают из предшествующей карциномы *in situ*. Одним из подвидов типичной эндоцервикальной аденокарциномы является вилогландулярная аденокарцинома, которая отличается лучшим прогнозом [21]. Эндоцервикальные аденокарциномы муцинозного типа составляют ~10 % всех эндоцервикальных аденокарцином, ассоциированных с ВПЧ [3]. Муцинозные аденокарциномы подразделяются на подтипы в соответствии с морфологическими характеристиками:

- 1) желудочный подтип состоит преимущественно из клеток, подобных пролиферации пилорических желез. Обычно связан с плохим прогнозом [11];
- 2) кишечный тип подобен пролиферации желез с бокаловидными клетками;
- 3) перстневидноклеточный тип.

Независимые от ВПЧ эндоцервикальные аденокарциномы включают желудочный, светлоклеточный, мезонефральный и эндометриодный типы карцином, а также аденокарциному (NOS) [3, 25]. Серозной аденокарциномы шейки матки не существует [3, 25].

Независимые от ВПЧ эндоцервикальные аденокарциномы развиваются у пожилых пациенток, имеют худший прогноз, непредсказуемое метастазирование, плохо поддаются лечению [3, 25].

Диагностика атипичных железистых клеток включает широкий спектр клинических состояний от воспалительных, реактивных, вызванных использованием внутриматочной спирали, предшествующей лучевой терапией и т. д., до злокачественных новообразований эндоцервикса и эндометрия.

Цель исследования — оценить поражения железистого эпителия в шейке матки в соответствии с системой Бетесда в работе практикующего цитолога.

Материалы и методы

Ретроспективно проведен анализ результатов цитологического исследования мазков из шейки матки 112 пациенток с аномальными изменениями железистого эпителия, обследованных в Алтайском краевом онкологическом диспансере за 2023 г. Оценка цитологического материала проводилась в соответствии с системой Бетесда (2014). Помимо традиционного цитологического исследования в некоторых наблюдениях применяли метод жидкостной цитологии с использованием процессора ThinPrep™ (Hologic). Окрашивали препараты по методу Паппенгейма, Папаниколу, а также гематоксилином и эозином.

При оценке эффективности цитологической диагностики в качестве «золотого стандарта» использовали результаты гистологических исследований с учетом

клинико-анамнестических сведений. Гистологические заключения формулировались по результатам исследования биоптатов и/или операционного биоматериала удаленного новообразования, препараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для верификации подтипов эндоцервикальных аденокарцином использовали ВПЧ-статус опухоли, гистотип указывали дополнительно. Иммуногистохимические исследования проводили на срезах опухоли до 4 мкм с поликлональными антителами p16 на аппарате Ventana Benchmark XT.

Используя информацию канцер-регистра диспансера, результаты гистологического исследования и молекулярно-генетические данные, выносили окончательное суждение о каждой пациентке с применением методов доказательной медицины. Статистический анализ выполняли в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку различий частот для 2 групп проводили по двустороннему точному критерию Фишера. Для примененных статистических критериев был принят уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В течение года общее число пациенток с забором материала из шейки матки на цитологическое исследование составило 14730. Установлены следующие группы пациенток с аномалиями железистых клеток по цитологическим данным: AGC-NOS – 19 (0,13 %) пациенток; AGC-FN – 9 (0,06 %) пациенток; AIS – 4 (0,03 %) пациентки; аденокарцинома – 80 (0,54 %) пациенток (табл. 1). Плоскоклеточная карцинома диагностирована у 253 пациенток, аденокарцинома составила 24,02 % установленных карцином шейки матки.

Частота железистой патологии, соответствующей категории AGC-NOS, оказалась низкой – всего 19 наблюдений. Средний возраст пациенток составил $58,32 \pm 13,86$ года. Последующее гистологическое исследование было возможно проследить только у 12 пациенток в возрастной группе от 49 до 78 лет. В 5 случаях диагностирована аденокарцинома эндометрия. При микроскопическом исследовании препаратов ретроспективно отмечены скопления из мелких клеток, образующих плотные группы, состоящие из 15 и более клеток, идентифицированных при 10-кратном увеличении. Просмотреть комплексы клеток даже при увеличении 100 было сложно в связи с напластованием клеток, состоящих из темных ядер со скудной цитоплазмой (рис. 1). Предположить аденокарциному по ним было затруднительно. Как известно, термина «AGC клеток эндометрия» не существует. Однако указание врача-цитолога на аномалию клеток железистого происхождения, соответствующую категории AGC-NOS, позволило направить пациенток на дальнейшее обследование.

Таблица 1. Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала, $n = 112$

Table 1. Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervix, $n = 112$

Железистое поражение цервикального канала Glandular lesion of the cervical canal	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
Атипичные железистые клетки (AGC-NOS) Atypical glandular cells (AGC-NOS)	19	16,96
Атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному (AGC-FN) Atypical glandular cells suspicious for adenocarcinoma (AGC-FN)	9	8,04
Эндоцервикальная аденокарцинома <i>in situ</i> (AIS) Endocervical adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	4	3,57
Эндоцервикальная аденокарцинома Endocervical adenocarcinoma	18	16,07
Эндометриальная аденокарцинома Endometrial adenocarcinoma	56	50,00
Аденокарциномы (из яичника и кишечника) Adenocarcinomas (from the ovary and intestines)	6	5,36

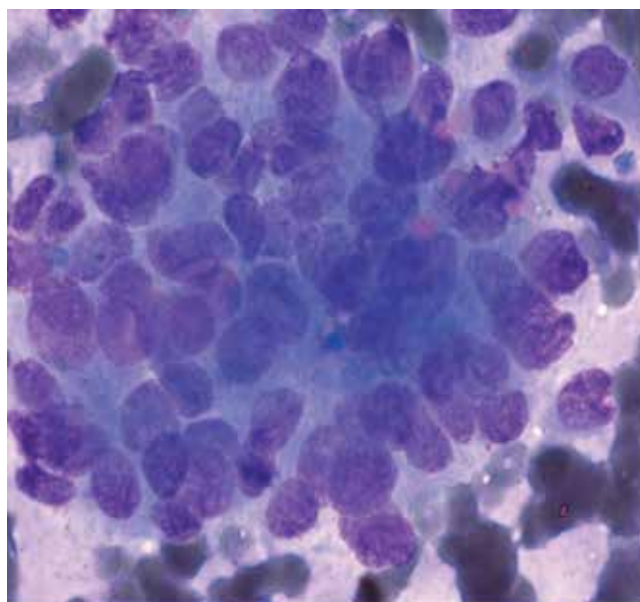


Рис. 1. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Атипичные железистые клетки, неопределенные. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 1. Cytological preparation of a cervical smear. Atypical glandular cells, not otherwise specified. Papanicolaou staining $\times 1000$

В 1 наблюдении морфологическая картина с учетом ранее проведенного иммуногистохимического исследования соответствовала ВПЧ-ассоциированной AIS. Также отмечен 1 случай, в котором цитограмма 42-летней пациентки с категорией AGC-NOS в последующем гистологическом исследовании соответствовала HSIL/CIN II.

В остальных наблюдениях пациенток с категорией AGC-NOS были отмечены фрагменты эндометрия поздней фазы секреции; эндометрий пролиферативного типа в состоянии железисто-стромального распада, соответствующий аномальному маточному кровотечению ановуляторного характера; единичные фрагменты железисто-фиброзного полипа эндометрия; железистая гиперплазия эндометрия с очаговой слабовыраженной атипической гиперплазией. В 1 случае у 40-летней пациентки с категорией AGC-NOS отмечены фрагменты цервикальных желез шейки матки, цервикальная эктопия, хронический цервицит.

Группа пациенток с цитологическим заключением AGC-FN состояла из пациенток в возрасте 47–78 лет (средний возраст – $64,67 \pm 10,33$ года). Во всех наблюдениях в последующем гистологическом исследовании установлена аденокарцинома. В 8 случаях диагностирована аденокарцинома эндометрия, в 3 из которых отмечен рецидив опухоли. В 1 наблюдении имел место рецидив эндоцервикальной аденокарциномы. Во всех случаях оценка цитограмм была затруднительной.

Цитологические характеристики данной категории отличались разнообразием размеров ядер в клеточных скоплениях, неоднородностью распределения хроматина. Отмечались единичные группы клеток с дегенеративными изменениями, образующие трехмерные железистые структуры из клеток с округлыми ядрами, что характерно для эндометриальной аденокарциномы. В 3 препаратах такие скопления клеток были единичными, однако эксперт не проигнорировал их присутствие. Отмечались группы клеток, напоминающие розетки, а также группы клеток, образующие железистые структуры с «оперением» (рис. 2). Данные клеточные признаки характерны для эндоцервикальной аденокарциномы.

При сравнении 2 групп железистых изменений категорий AGC-NOS и AGC-FN наиболее значимыми признаками определены «группы клеток, напоминающие розетки или образующие железы с «оперением», характерные для AGC-FN, «увеличенные ядра, примерно в 2–3 раза превышающие неизмененные эндоцервикальные клетки» (табл. 2). Также имеют значение признаки «расположение клеток небольшими группами с напластованием клеток», «неоднородность распределения хроматина» и «четкие границы клеток».

Из 10 переменных (клеточных признаков) статистически достоверными с помощью анализа определены 5, которые вносят максимальные различия между клеточным составом в данных группах больных.

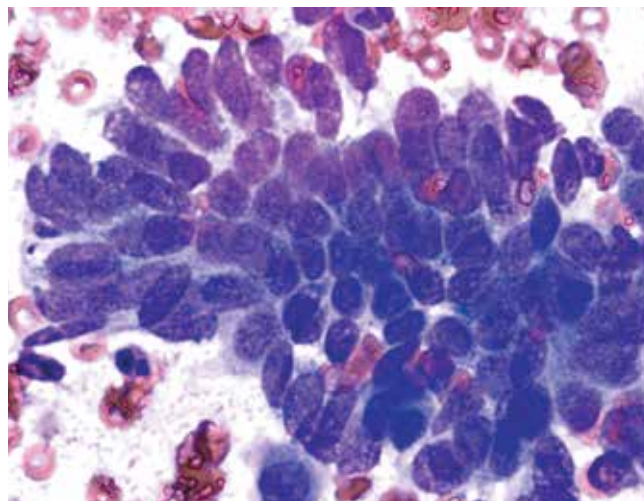


Рис. 2. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 2. Cytological preparation from material from the cervix. Atypical glandular cells suspicious for adenocarcinoma. Papanicolaou staining $\times 1000$

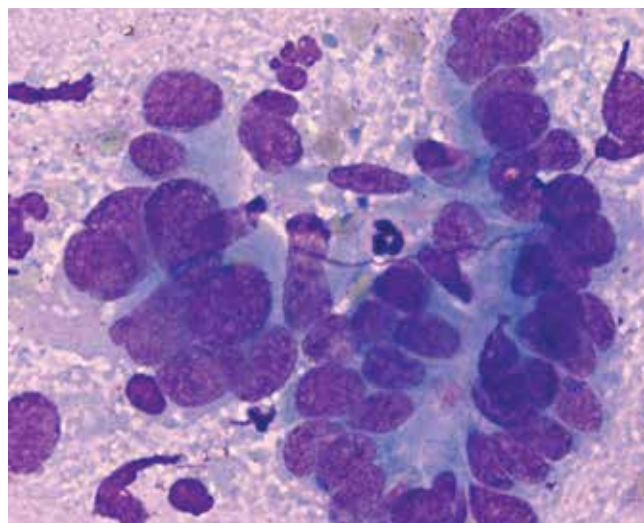


Рис. 3. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Эндоцервикальная аденокарцинома in situ, ассоциированная с вирусом папилломы человека. Группа опухолевых клеток с признаками железистой дифференцировки. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 3. Cytological preparation of material from the cervix. Endocervical adenocarcinoma in situ associated with human papillomavirus. A group of tumor cells with signs of glandular differentiation. Papanicolaou staining, $\times 1000$

Доля правильной цитологической диагностики составила 91,94 %.

В 4 наблюдениях при цитологическом заключении «аденокарцинома» в гистологическом исследовании установлена AIS. Пациентки отличались более молодым возрастом – от 40 до 59 лет ($47,75 \pm 7,14$ года). В цитологических препаратах категории AIS отмечались атипичные клетки цилиндрической формы. Клетки образовывали розеткоподобные палисадообразные структуры с потерей признака «пчелиных сот» (рис. 3).

Таблица 2. Значение клеточных признаков атипичных железистых клеток категорий «атипичные железистые клетки, неопределенные» и «атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному»

Table 2. Meaning of cellular characteristics of atypical glandular cells of the category “atypical glandular cells, not otherwise specified” and “atypical glandular cells, favor neoplastic”

Клеточный признак (переменная) Cellular feature (variable)	F-критерий* F- criterion*	p
Расположение клеток небольшими группами с напластованием клеток Arrangement of cells in small groups with the cells layering	11,87	0,000972
Увеличенные ядра, примерно в 2–3 раза превышающие нормальные эндоцервикальные клетки Enlarged nuclei, approximately 2–3 times larger than normal endocervical cells	20,54	0,000011
Незначительные различия в размере и форме ядра Minor differences in nuclei size and shape	3,99	0,084817
Группы клеток, напоминающие розетки или образующие железы с «оперением» Groups of cells resembling rosettes or forming glands with “feathering”	22,55	0,000006
Неоднородность распределения хроматина Heterogeneity of chromatin spread	14,83	0,000876
Ядрышки отсутствуют или мелкие, плохо просматриваемые Nucleoli are absent or small, poorly visible	2,67	0,078170
Цитоплазма скудная Cytoplasm is scanty	4,95	0,065432
Четкие границы клеток Clear cell boundaries	17,63	0,000049
Редкие фигуры митоза Rare mitotic figures	1,97	0,098170
Увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения Increased nuclear-cytoplasmic correlation	3,07	0,066707

*F-критерий предназначен для проверки гипотезы однородности дисперсий в 2 нормально распределенных совокупностях.

*F-criterion is intended for the hypothesis test of homogeneity of variances in 2 normally distributed populations.

Полиморфные ядра клеток овальные или вытянутые, гиперхромные, с равномерно распределенным хроматином. Нуклеолы мелкие, во многих клетках не видны. Фон препаратов чистый, опухолевый диатез не отмечен. При гистологическом исследовании было проведено определение ВПЧ-статуса опухоли: в 2 случаях обнаружена положительная реакция на ВПЧ 16-го типа, у 1 пациентки – на ВПЧ 18-го и 31-го типа. В 1 наблюдении ВПЧ-статус отрицательный.

Эндоцервикальная аденокарцинома диагностирована цитологически у 18 пациенток в возрасте от 32 до 74 лет. Средний возраст составил $53,28 \pm 13,93$ года. Цитологические признаки эндоцервикальных аденокарцином описаны в наших предыдущих работах [26]. Типичная эндоцервикальная аденокарцинома отмечена в 14 наблюдениях, в которых обнаружены многочисленные клеточные скопления, формирующие железистоподобные структуры (рис. 4). Ядра средних размеров (~10–12 мкм), имеют вытянутую, сигарообразную форму. Цитоплазма чаще с одного края клеток. Опухолевый диатез отмечен в половине наблюдений. В 2 наблюдениях типичная эндоцервикальная

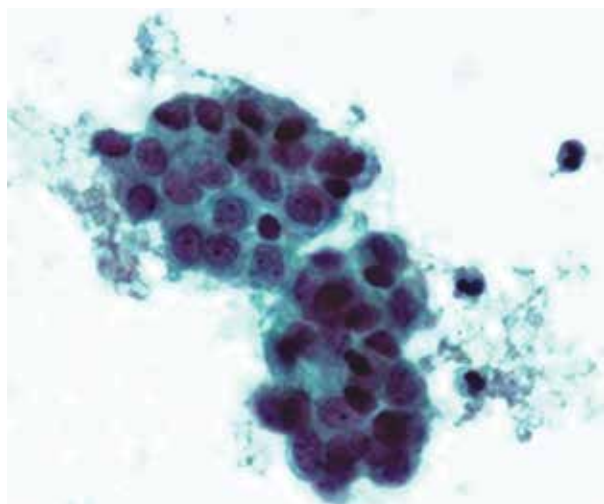


Рис. 4. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Эндоцервикальная аденокарцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека. Препарат приготовлен методом жидкостной цитологии. Окрашивание по Папаниколау, $\times 630$

Fig. 4. Cytological preparation of material from the cervix. Endocervical adenocarcinoma associated with human papillomavirus. The specimen was prepared using liquid cytology. Papanicolaou staining, $\times 630$

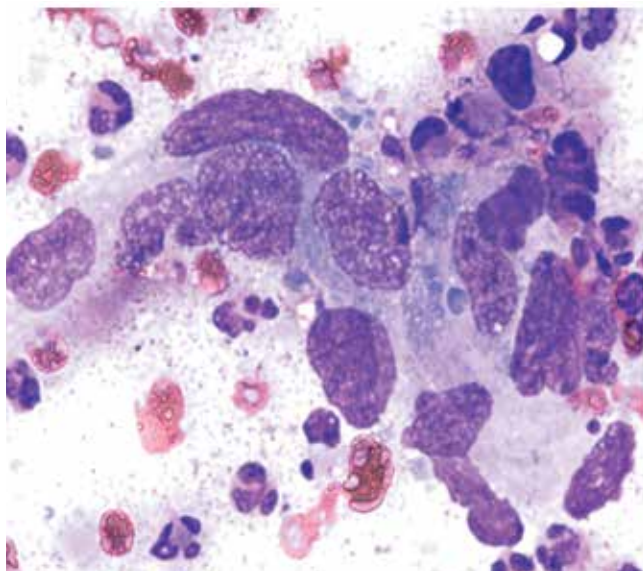


Рис. 5. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Аденокарцинома кишечного типа. Окрашивание по Паппенгейму, ×1000

Fig. 5. Cytological preparation of material from the cervix. Intestinal type adenocarcinoma. Papanheim staining, ×1000

аденокарцинома сочеталась с HSIL (CIN II). Отмечены 2 наблюдения эндоцервикальной аденокарциномы муцинозного типа. Типичные и муцинозные эндоцервикальные аденокарциномы были ВПЧ-ассоциированы, что составило 88,89 %.

Независимые от ВПЧ эндоцервикальные аденокарциномы отмечены в 2 (11,11 %) наблюдениях, представлены светлоклеточной аденокарциномой. Светлоклеточная аденокарцинома отличалась от типичной аденокарциномы, состояла из круглых клеток с крупными ядрышками в полиморфных ядрах и пенистой мелкозернистой цитоплазмой. Присутствовал специфический признак – гиалинизированная строма.

Наиболее многочисленную группу аденокарцином, установленных цитологически, составили аденокарциномы эндометрия (56 наблюдений). Средний возраст пациенток с аденокарциномой эндометрия – $67,71 \pm 10,05$ года. Эндоцервикальные и эндометриальные аденокарциномы имеют «перекрестную» морфологию, особенно при вовлечении в процесс нижнего сегмента тела матки. При проведении исследования было установлено, что дифференцировать эндоцервикальные и эндометриальные аденокарциномы возможно: в первом случае отмечаются большие опухолевые скопления клеток более крупного размера. Клетки эндоцервикальной аденокарциномы имеют более сохранный вид, в то время как клетки аденокарциномы эндометрия имеют признаки дегенерации в связи с тем, что они попадают в полость эндометрия, а затем во влагалище. Ядра эндоцервикальной аденокарциномы имеют овальную, вытянутую, сигарообразную форму, при эндометриальной аденокарциноме

они округлые. Признаком, отличающим эндоцервикальную аденокарциному от аденокарциномы эндометрия, может являться также эмпериполез цитоплазмы лейкоцитами, который отмечается преимущественно в эндометриальных аденокарциномах.

При цитологическом исследовании материала с шейки матки у 3 пациенток обнаружены клетки аденокарциномы из яичника и у 3 – клетки аденокарциномы кишечного типа (рис. 5). Во всех случаях отмечено прогрессирование основного заболевания. Морфологический вариант соответствовал серозной аденокарциноме яичника и аденокарциноме кишечника с врастанием в заднюю стенку влагалища, тело и шейку матки. В настоящее время немногочисленные публикации по возможности уточнения органного происхождения аденокарцином в цервикальном мазке цитологическим методом недостаточны для доказательных выводов.

Обсуждение

Проведен сравнительный ретроспективный анализ цитологических картин 112 пациенток с аномалиями железистых клеток шейки матки. Наибольшие трудности определения атипичных железистых клеток в материале с шейки матки отмечены в группе категории AGC-NOS. При отнесении клеток к данной группе имел место большой дифференциальный ряд. В дифференциальную диагностику входили изменения клеток при воспалительном и реактивном процессе, при лечебном патоморфозе; пролиферации клеток железистого эпителия; реакции на внутриматочные спирали; трубная метаплазия; плоскоклеточные интраэпителиальные поражения и аденокарциномы. Исключая все эти процессы, убедившись в невозможности достоверно определить принадлежность данных клеток к определенному процессу, врач-цитолог принимал решение оценить их как AGC-NOS.

Во всех наблюдениях пациенток с цитологическим заключением AGC-FN установлена аденокарцинома. Клеточные скопления, подозрительные на аденокарциному, были на препаратах немногочисленными. В некоторых случаях отмечено единственное скопление клеток. Для утвердительного цитологического заключения аденокарциномы клеточных признаков было недостаточно. По результатам нашего исследования преобладала эндометриальная аденокарцинома (8 (88,89 %) из 9 случаев).

В цитологических препаратах категории AIS цитологические признаки были убедительными для установления утвердительного заключения «эндоцервикальная аденокарцинома». Все цитологические заключения «аденокарцинома» подтверждены результатами гистологических исследований. Высокая частота цитологического выявления в мазке с шейки матки аденокарциномы эндометрия (69,70 % всех наблюдений) вполне

логична в свете общепризнанных представлений о возможности отделения элементов этой опухоли и их поступления в эксфолиативный материал эндоцервикса.

В соответствии с клиническими рекомендациями в алгоритме диагностического обследования при гинекологическом осмотре используются забор мазков на цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса, кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки. Цитологическое заключение о характере процесса в шейке матки является пусковым механизмом диагностического процесса. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов/операционного материала, а также результатов визуализирующих методов обследования.

Выводы

В проведенном исследовании показано, что определение патологических изменений клеток железисто-эпителия позволяет избежать излишней дополнительной диагностики и определяет пациенток для последующей кольпоскопии и забора образцов био-

материала для прижизненного гистологического исследования. Определение принадлежности клеток к группе AGC-NOS связано с большим дифференциальным рядом различных заболеваний. Термин использован при исключении возможности утвердительно говорить об аденокарциноме или подозревать ее. Во всех наблюдениях пациенток с установленным цитологическим заключением AGC-FN определена аденокарцинома. Чаще всего (88,89 %) отмечалась эндометриальная аденокарцинома. Доля правильной цитологической диагностики оценки аномальных железистых клеток в группах категорий AGC-NOS и AGC-FN составила 91,94 %.

В наблюдениях эндоцервикальной AIS в цитологических препаратах клеточные элементы характеризовали аденокарциному. Все диагностированные аденокарциномы – эндоцервикальные, эндометриальные и различных внутренних органов – установлены при последующем гистологическом исследовании. Доля аденокарциномы составила 24,02 % карцином шейки матки, диагностированных цитологически в течение года.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yousufuddin Ali Khan M., Bandyopadhyay S., Alrajjal A. et al. Atypical glandular cells (AGC): Cytology of glandular lesions of the uterine cervix. *Cytojournal* 2022;19:31. DOI: 10.25259/CMAS_03_11_2021
2. 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;6:416–23. DOI: 10.1002/cam4.971
3. WHO Classification of Female Genital Tumours (Vol. 4). 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. 631 p.
4. Smith A.B., Beavis A.L., Rositch A.F., Levinson K. Disparities in diagnosis and treatment of cervical adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Database, 2004–2017. *J Low Genit Tract Dis* 2023;27(1):29–34. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000702
5. Boyraz G., Basaran D., Salman M.C. et al. Histological follow-up in patients with atypical glandular cells on Pap smears. *J Cytol* 2017;34:203–7. DOI: 10.4103/JOC.JOC_209_16
6. Kim S.S., Suh D.S., Kim K.H. et al. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56:76–83. DOI: 10.5468/OGS.2013.56.2.76
7. Kumar N., Gupta R., Gupta S. Glandular cell abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240:68–73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.006
8. Kurtycz D.F.I., Staats P.N., Chute D.J. et al. J Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *Am Soc Cytopathol* 2017;6(4):131–44. DOI: 10.1016/j.jasc.2017.03.003
9. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A historical perspective. *Acta Cytol* 2017;61(4–5):359–72. DOI: 10.1159/000477556
10. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2015. 304 p.
11. Arshi J., Farci F. Atypical Glandular Cells (AGS). In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.
12. Kawano K., Yamaguchi T., Nasu H. et al. Subcategorization of atypical glandular cells is useful to identify lesion site. *Diagn Cytopathol* 2020;48(12):1224–9. DOI: 10.1002/dc.24549.
13. Almeida G., Sainz J.E., Fonseca R. et al. Preventing uterine cervix cancer: The clinical meaning of atypical glandular cells. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2022;44(5):483–8. DOI: 10.1055/s-0042-1742318
14. Kumar N., Gupta R., Gupta S. Glandular cell abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240:68–73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.006
15. Zhao C., Florea A., Austin R.M. Clinical utility of adjunctive high-risk human papillomavirus DNA testing in women with Papanicolaou test findings of atypical glandular cells. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(1):103–8. DOI: 10.5858/2008-0755-OAR1
16. Goetz L., Evans H.L., Armylagos D. et al. Atypical glandular cells in Pap tests: Cytology-histology correlation and risk assessment with human papillomavirus (HPV) testing. *J Am Soc Cytopathol* 2024;13(3):227–32. DOI: 10.1016/j.jasc.2024.01.004
17. Mantri S., Ravikumar G., Crasta U. Assessment of cytological features of glandular lesions of the cervix on conventional smear preparations – a comprehensive study from a tertiary care hospital. *Diagn Cytopathol* 2021;49(3):388–94. DOI: 10.1002/dc.24668
18. Yucel Polat A., Tepeoglu M., Tunca M.Z. et al. Atypical glandular cells in Papanicolaou test: Which is more important in the detection of malignancy, architectural or nuclear features? *Cytopathology* 2021;32(3):344–52. DOI: 10.1111/cyt.12957
19. Nikolopoulos M., Athanasias P., Godfrey M.A.L. et al. Cervical glandular neoplasia referrals and the diagnosis of adenocarcinoma *in situ*: Correlating cytology, colposcopy findings, and clinical outcomes. *Cytopathology* 2021;32(6):751–7. DOI: 10.1111/cyt.13027
20. Lashmanova N., Braun A., Cheng L. et al. Endocervical adenocarcinoma *in situ* – from Papanicolaou test to hysterectomy:

- A series of 74 cases. *J Am Soc Cytopathol* 2022;11(1):13–20. DOI: 10.1016/j.jasc.2021.08.002
21. Fujiwara K., Monk B., Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Why is it different? *Curr Oncol Rep* 2014;16(12):416. DOI: 10.1007/s11912-014-0416-y
 22. Davy M.L., Dodd T.J., Luke C.G., Roder D.M. Cervical cancer: Effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):38–45. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02275-5
 23. Hodgson A., Park K.J., Djordjevic B. et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: Validation and interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2019;43(1):75–83. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001095
 24. Ren H., Almadani N., Pors J. et al. International Endocervical Adenocarcinoma. Criteria and Classification (IECC). *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(6):533–40. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000764.
 25. Stolnicu S., Park Kay J., Kiyokawa T. et al. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: Contemporary review and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(Suppl 1): S75–91. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000751
 26. Григорук О.Г., Москвина Т.А., Цой Д.А. и др. Эндоцервикальные аденокарциномы. Цитологическая, гистологическая и молекулярно-генетическая диагностика. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):109–18. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118
Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Tsoy D.A. et al. Endocervical adenocarcinomas. Cytological, histological, and molecular diagnostics. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2022;18(2):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118

Вклад авторов

О.Г. Григорук: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи, составление таблиц, микрофотографии; Т.А. Москвина, Л.М. Базулина: информационный обзор литературы по данной теме, оформление списка литературы; И.В. Вихлянов: инициирование работы, редактирование статьи.

Authors' contributions

O.G. Grigoruk: concept and design of the study, analysis of the obtained data, writing the article, compiling tables, microphotographs; T.A. Moskvina, L.M. Bazulina: information review of the literature on this topic, preparation of the list of references; I.V. Vikhlyanov: initiation of the work, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Г. Григорук / O.G. Grigoruk: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2348>
Т.А. Москвина / T.A. Moskvina: <https://orcid.org/0009-0003-3526-1489>
Л.М. Базулина / L.M. Bazulina: <https://orcid.org/0000-0002-7222-0657>
И.В. Вихлянов / I.V. Vikhlyanov: <https://orcid.org/0000-0003-3290-7187>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 05.08.2024. Принята к публикации: 23.10.2024. Опубликовано онлайн: 27.12.2024.

Article submitted: 05.08.2024. Accepted for publication: 23.10.2024. Published online: 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118>

Эффективность и безопасность ленватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные продолженного исследования реальной клинической практики в России

А.А. Румянцев¹, А.Э. Протасова²⁻⁴, А.А. Гречкина⁵, М.В. Волконский⁶, М.Р. Мухитова⁷, О.Н. Аймамедова⁸, А.Ю. Горяинова⁹, А.А. Акопян⁶, А.А. Гофман¹⁰, Т.А. Железкова⁶, Р.С. Жихорев⁶, Е.П. Красноруцкая⁶, Н.Р. Абидова⁶, Т.А. Макаркина⁶, В.Г. Сисакян¹¹, М.О. Скорина⁶, В.М. Филиппова⁶, А.К. Чебодаев¹², Н.М. Чернорубашкина¹³, С.П. Медведев¹⁴, Д.Н. Бубенко⁶, А.С. Антипин¹⁵, Ю.В. Васильева⁶, Н.С. Голощапова¹⁶, Б.В. Гончиков¹³, Т.В. Давыдова¹⁷, Д.В. Ходарева¹⁸, М.П. Карпович¹⁹, Т.В. Крашихина²⁰, И.Ю. Лоц¹¹, Э.М. Магомедова²¹, А.О. Милюкова²², С.Т. Назранова²³, Н.Э. Мусаева¹⁸, Н.В. Прокудина²⁴, П.Р. Рабаданова²¹, Н.Д. Романова¹⁴, О.В. Романчук¹⁹, П.А. Сакулин¹⁴, Р.А. Скотников²⁵, А.Б. Суняйкин²², А.И. Табакова²⁶, Е.А. Талалаева²⁷, К.В. Титов²⁸, Е.Е. Тоненкова²⁹, Ю.А. Трушина¹⁹, И.С. Усольцева²², Х.М. Хабриева³⁰, Ф.В. Царахова³¹, Е.Б. Шахнович³², А.П. Шишков²⁷, А.Н. Летучих¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

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

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

⁵ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

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

⁷ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

⁸ГБУЗ МО «Люберецкий онкологический диспансер»; Россия, 140006 Люберцы, Октябрьский проспект, 338;

⁹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

¹⁰КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, ул. Змеиногорский тракт, 110к;

¹¹ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 3;

¹²ГБУЗ РХ «Абаканская межрайонная клиническая больница»; Россия, 655017 Абакан, ул. Чертыгашева, 57А;

¹³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

¹⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

¹⁵ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 44;

¹⁶ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, проспект Октября, 67;

¹⁷ГБУЗ РХ «Республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, 655009 Абакан, ул. Цукановой, 173;

¹⁸КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 17;

¹⁹Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

²⁰Многопрофильный медицинский центр «Клиники Лядова»; Россия, 141407 Химки, ул. Панфилова, 21/2;

²¹ГБУ РД «Республиканский онкологический центр»; Россия, 367008 Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, 24;

²²ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

²³ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики; Россия, 360051 Нальчик, ул. Лермонтова, 23;

²⁴ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области»; Россия, 236016 Калининград, ул. Клиническая, 74;

²⁵ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1Б;

²⁶ГБУЗ МО «Мытищинская областная клиническая больница»; Россия, 141009 Мытищи, ул. Коминтерна, 24;

²⁷ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 3»; 620027, Россия Екатеринбург ул. Братьев Быковых, 16;

²⁸ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

²⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

³⁰ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Ингушетия; Россия, 386101 Назрань, ул. Чеченская, 4;

³¹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Северная Осетия – Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Зортова, 2;

³²МБУЗ «Городская больница № 1»; Россия, 141070 Королев, ул. Циолковского, 24

Контакты: Алексей Александрович Румянцев alexeytma@gmail.com

Цель исследования – оценить в рутинной практике эффективность и безопасность применения леватиниба и пембролизумаба в терапии рака эндометрия (РЭ) с профицитом системы репарации (proficient mismatch repair, pMMR) в России.

Материалы и методы. Выполнено многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее данные лечения неоперабельного рецидивирующего и метастатического РЭ 114 пациенток из 37 онкологических центров в России с декабря 2020 г. по ноябрь 2024 г. Включались пациентки с гистологически верифицированным РЭ без признаков микросателлитной нестабильности. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, дополнительно оценены клинические характеристики пациенток, проанализированы частота объективного ответа и профиль токсичности терапии.

Результаты. Медиана возраста пациенток составила 66,5 (33–83) года. Наиболее частым гистологическим подтипом опухоли была эндометриодная аденокарцинома (72,8 %); серозная аденокарцинома отмечена в 18,4 % случаев, другие типы опухоли – в 8,8 %. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,15 мес (95 % доверительный интервал 0,4–41,1), частота объективного ответа на терапию – 38,0 %. Медиана общей выживаемости не достигнута при медиане длительности наблюдения 12,23 мес. Во время лечения частота редукции дозы по причине нежелательных явлений составила 50 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия ($n = 64$; 56,1 %), слабость ($n = 45$; 39,5 %) и диарея ($n = 20$; 17,5 %).

Выводы. В проведенном исследовании реальной клинической практики в России у больных рецидивирующим и метастатическим РЭ без дефицита системы репарации (pMMR/MSS), получивших терапию леватинибом и пембролизумабом, эффективность терапии оценивается как хорошая при управляемом профиле безопасности.

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

Для цитирования: Румянцев А.А., Протасова А.Э., Гречкина А.А. и др. Эффективность и безопасность леватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные продолженного исследования реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):111–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118>

Efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with endometrial cancer: data from an extended study of routine clinical practice in Russia

A.A. Rumyantsev¹, A.E. Protasova^{2–4}, A.A. Grechkina⁵, M.V. Volkonskiy⁶, M.R. Mukhitova⁷, O.N. Aymamedova⁸, A.Yu. Goryainova⁹, A.A. Akopyan⁶, A.A. Gofman¹⁰, T.A. Zhelezkova⁶, R.S. Zhikhorev⁶, E.P. Krasnorutskaya⁶, N.R. Abidova⁶, T.A. Makarkina⁶, V.G. Sisakyan¹¹, M.O. Skorina⁶, V.M. Filippova⁶, A.K. Chebodaev¹², N.M. Chernorubashkina¹³, S.P. Medvedev¹⁴, D.N. Bubenko⁶, A.S. Antipin¹⁵, Yu.V. Vasilyeva⁶, N.S. Goloschapova¹⁶, B.V. Gonchikov¹³, T.V. Davydova¹⁷, D.V. Khodareva¹⁸, M.P. Karpovich¹⁹, T.V. Krashihina²⁰, I.Yu. Lots¹¹, E.M. Magomedova²¹, A.O. Milyukova²², S.T. Nazranova²³, N.E. Musaeva¹⁸, N.V. Prokudina²⁴, P.R. Rabadanova²¹, N.D. Romanova¹⁴, O.V. Romanchuk¹⁹, P.A. Sakulin¹⁴, R.A. Skotnikov²⁵, A.B. Sunyaykin²², A.I. Tabakova²⁶, E.A. Talalaeva²⁷, K.V. Titov²⁸, E.E. Tonenkova²⁹, Yu.A. Trushina¹⁹, I.S. Usoltseva²², Kh.M. Khabrieva³⁰, F.V. Tsarakhova³¹, E.B. Shakhnovich³², A.P. Shishkov²⁷, A.N. Letuchikh¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴AVA-PETER LLC; Build. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;

⁵Primorsky Regional Oncology Center; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

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

⁷Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

- ⁸Lyubertsy Oncology Dispensary; 338 Oktyabrskiy Prospekt, Lyubertsy 140006, Russia;
- ⁹Clinical Oncology Dispensary No. 1; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
- ¹⁰Altai Regional Oncology Dispensary; 10k Zmeinogorskiy Trakt St., Barnaul 656045, Russia;
- ¹¹Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;
- ¹²Abakan Interregional Clinical Hospital; 57A Chertygasheva St., Abakan 655017, Russia;
- ¹³Regional Oncology Center; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;
- ¹⁴National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;
- ¹⁵Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;
- ¹⁶Regional Clinical Oncology Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia;
- ¹⁷Republican Clinical Oncological Dispensary; 173 Tsukanova St., Abakan 655009, Russia;
- ¹⁸A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Oncological Center; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;
- ¹⁹Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow 108814, Russia;
- ²⁰Multidisciplinary Medical Center "Lyadov Clinics"; 21/2 Panfilova St., Khimki 141407, Russia;
- ²¹Republican Oncology Center; 24 Gadzhieva St., Makhachkala 367008, Russia;
- ²²Sakhalin Regional Oncology Dispensary; 3 Gorkogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;
- ²³Oncology Dispensary, Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic; 23 Lermontova St., Nalchik 360051, Russia;
- ²⁴Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region; 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russia;
- ²⁵Tula Regional Clinical Oncologic Dispensary; 16, Yablochkova St., Tula 300053, Russia;
- ²⁶Mytishchi City Clinical Hospital; 24 Cominterna St., Mytishchi 141009, Russia;
- ²⁷Central City Hospital No. 3; 16 Brat'yev Bykovykh St., Ekaterinburg 620027, Russia;
- ²⁸Moscow Regional Clinical Oncologic Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashiha 143900, Russia;
- ²⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;
- ³⁰Republican Oncological Dispensary of the Republic of Ingushetia; 5 Chechenskaya St., Nazran 386101, Russia;
- ³¹Republican Oncology Dispensary; 2 Zortova St., Vladikavkaz 362002, Russia;
- ³²City Hospital No. 1; 24 Tsiolkovskogo St., Korolev 141070, Russia

Contacts: Aleksey Aleksandrovich Rumyantsev alexeymma@gmail.com

Aim. To assess the efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of mismatch repair-proficient (pMMR) endometrial cancer (EC) in routine clinical practice in Russia.

Materials and methods. This multicenter, retrospective, cohort study included 114 patients with recurrent and metastatic EC from 37 cancer centers in Russia treated between December 2020 and November 2024. Patients with histologically verified EC without microsatellite instability were included. The primary endpoint was progression-free survival; the clinical characteristics of the patients were additionally analyzed; the objective response rate and the toxicity profile of therapy were assessed.

Results. Median patients' age was 66.5 (33–83) years. The most common histologic tumor subtype was endometrioid adenocarcinoma (72.8 %); serous adenocarcinoma was diagnosed in 18.4 % of cases, other subtypes – in 8.8 %. The median progression-free survival was 8.15 months (95 % confidence interval 0.4–41.1). Objective response rate was 38.0 %. The median overall survival was not achieved with a median follow-up of 12.23 months. During treatment, dose reduction rate due to adverse events was 50 %. The most frequent adverse events were hypertension ($n = 64$; 56.1 %), fatigue ($n = 45$; 39.5 %), and diarrhea ($n = 20$; 17.5 %).

Conclusion. In the conducted study of routine clinical practice in Russian patients with recurrent and metastatic EC without mismatch repair system deficiency (pMMR/MSS), lenvatinib plus pembrolizumab showed good efficacy with a manageable safety profile.

Keywords: targeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, endometrial cancer, routine clinical practice

For citation: Rumyantsev A.A., Protasova A.E., Grechkina A.A. et al. Efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with endometrial cancer: data from an extended study of routine clinical practice in Russia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):111–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-111-118>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) – 6-й по заболеваемости вид рака среди женщин в мире [1], но его актуальность в России выше: так, число новых случаев РЭ составило 29 тыс. в 2023 г., таким образом, РЭ занимает 3-е место по заболеваемости [2]. Лечение рецидивирующего, распространенного или метастатического РЭ ставит

своей целью увеличение продолжительности жизни пациенток, и одним из способов повышения качества терапии является ее индивидуализация в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, молекулярного подтипа опухоли, выраженности симптомов заболевания и тяжести сопутствующих болезней, функционального статуса и предпочтений пациентки.

Системная терапия рака, например меланомы, значительно изменилась за последние несколько лет с появлением ингибиторов иммунных контрольных точек [3]. Исследования напрямую связывают улучшение результатов лечения таких пациентов с использованием ингибиторов контрольных точек [4]. Согласно данным регистра SEER, в отличие от других распространенных раков (рака легкого, колоректального рака, меланомы), 5-летняя относительная выживаемость при хроническом миелоидном лейкозе увеличилась с 22 % в середине 1970-х годов до 70 % у тех, кому диагноз был установлен в период с 2012 по 2018 г., а у большинства пациентов, получавших лечение ингибиторами тирозинкиназы, продолжительность жизни близка к нормальной [5]. В последние 2 года также была продемонстрирована важная роль иммунной и иммунотаргетной терапии в лечении РЭ, а именно пембролизумаба для лечения РЭ с дефицитом системы репарации (deficient mismatch repair, dMMR) и комбинации левватиниба и пембролизумаба для лечения наиболее распространенного РЭ с профицитом системы репарации (proficient mismatch repair, pMMR) [6]. Пембролизумаб – гуманизованное моноклональное антитело к рецептору программируемой клеточной смерти 1 (PD-1). Для лечения РЭ с pMMR монотерапия пембролизумабом показала эффективность, ограниченную частотой объективного ответа (ЧОО) 13 % [7]. Левватиниб – это ингибитор тирозинкиназы, который подавляет активность рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста и других проангиогенных и онкогенных тирозинкиназозависимых рецепторов. Исследование KEYNOTE-146, результаты которого легли в основу решения о регистрации комбинации левватиниба и пембролизумаба для лечения РЭ в России, продемонстрировало обнадеживающие результаты, в первую очередь у всех пациенток, имевших опухоль с pMMR, но отметило сложности с переносимостью такой комбинированной терапии: 66,9 % пациенток испытали связанную с лечением токсичность III степени и выше по критериям STCAE [8].

Исследование III фазы 309/KEYNOTE-775, опубликованное в феврале 2022 г., было проспективным рандомизированным сравнением эффективности и безопасности терапии комбинацией левватиниба и пембролизумаба и химиотерапии (доксорубицина или паклитаксела) у пациенток, которые ранее получали химиотерапию на основе препаратов платины. Изучаемая комбинация продемонстрировала достоверное повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости пациенток. Профиль безопасности коррелировал с таковым в других исследованиях этого комбинаторного режима. Почти все пациентки в группах лечения имели нежелательные явления (НЯ), а НЯ, достигшие III степени тяжести

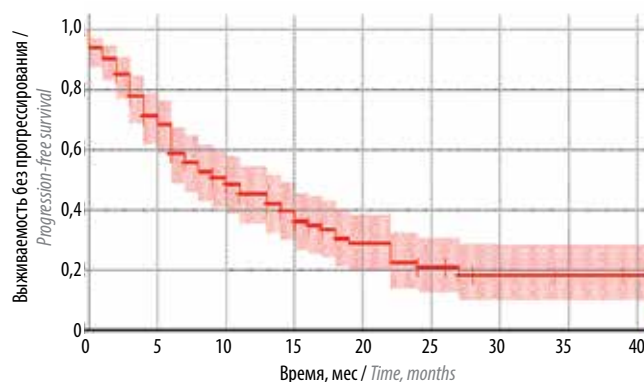


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в популяции

Fig. 1. Progression-free survival in the population

и выше, отмечались у 88,9 % пациенток, получавших пембролизумаб и левватиниб [9].

В проведенное многоцентровое ретроспективное когортное исследование результатов лечения рецидивирующего и метастатического РЭ было включено 100 пациенток с гистологически верифицированным РЭ с pMMR, получивших 1 курс терапии пембролизумабом/левватинибом и более, из 37 онкологических центров в России за период с мая 2020 г. по апрель 2023 г. Медиана ВБП составила 7,75 мес, частичный ответ на терапию отмечен у 24 % пациенток. Во время лечения частота редукции дозы по причине НЯ составила 44 %. Наиболее частыми НЯ были слабость (у 26 (26 %) пациенток), артериальная гипертензия (у 20 (20 %) пациенток) и гипотиреоз (у 14 (14 %) пациенток). При этом, несмотря на наибольший количественный охват пациенток, период наблюдения оставался коротким [10].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности комбинации пембролизумаба и левватиниба в реальной клинической практике с целью получения данных длительного наблюдения в реальной практике лечения пациенток в России.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены пациентки с распространенным и рецидивирующим РЭ из 37 онкологических центров, получившие 1 линию системной химиотерапии с включением препаратов платины и более, не подлежащие хирургическому и лучевому лечению, прошедшие не менее 2 курсов терапии левватинибом и пембролизумабом, имевшие данные не менее 2 визуализирующих методов исследования и описание НЯ во время терапии левватинибом и пембролизумабом, оцененных по шкале STCAE 5.0.

Включение пациенток в исследование проводилось в период с декабря 2020 г. по ноябрь 2024 г. Включались пациентки с морфологической верификацией диагноза, определенным морфологическим подтипом опухоли и pMMR/микросателлитно-стабильным (MSS) статусом.

Начальные рекомендованные дозы: 200 мг пембролизумаба внутривенно 1 раз в 3 нед и 20 мг ленватиниба внутрь 1 раз в день. Лечение ленватинибом и пембролизумабом продолжалось до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Оценка объективного ответа проводилась с использованием критериев RECIST 1.1 и в соответствии с оценкой лечащего врача, по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП, которая определялась как временной интервал между началом терапии ленватинибом и пембролизумабом до зарегистрированного прогрессирования заболевания или смерти пациентки по любой причине. ЧОО определялась как доля пациенток с зарегистрированным полным и частичным ответом, частота клинической эффективности – как доля пациенток с полным ответом, частичным ответом и стабилизацией заболевания.

Анализ клинических характеристик проведен методами описательной статистики, анализ выживаемости – методом Каплана–Мейера. Оценка профиля безопасности терапии осуществлялась методами описательной статистики в соответствии с критериями CTCAE 5.0. Ретроспективный характер исследования не предполагал предварительного расчета статистической гипотезы.

Результаты

В анализ были включены 114 пациенток с рецидивирующим или распространенным РЭ, медиана возраста больных составила 66,5 (33–83) года. Основные клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1. Медиана числа предшествующих линий химиотерапии составила 2 (1–5). Наиболее распространенным гистологическим подтипом опухоли была эндометриоидная карцинома.

Адъювантную системную терапию получили 63 (55,3 %) пациентки.

Все пациентки получили предшествующую системную терапию, при этом наиболее часто используемым режимом была комбинация карбоплатина и паклитаксела ($n = 112$; 98,2 %).

Медиана длительности наблюдения при текущем срезе данных составила 12,23 (0,77–44,8) мес. При лечении РЭ медиана ВБП (рис. 1) составила 8,15 (0,4–41,1) мес. ЧОО на терапию ленватинибом и пембролизумабом представлена в табл. 2. Из 114 пациенток у 6 (5,3 %) к моменту окончания сбора данных результаты объективной рентгенологической оценки не были получены, поэтому из анализа объективных ответов они были исключены. У 7 (6,5 %) пациенток зарегистрирован полный ответ, у 34 (31,5 %) – частичный ответ, у 57 (52,8 %) – стабилизация заболевания,

и только у 10 (9,3 %) пациенток отмечено прогрессирование заболевания как наилучший ответ на терапию. ЧОО составила 38,0 %, частота контроля заболевания – 89 %. Медиана общей выживаемости не была достигнута, минимальная продолжительность жизни составила 0,8 мес, максимальная – 44,8 мес, на момент окончания исследования 62 пациентки из 114 были живы. Данные о длительности лечения ленватинибом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии приведены в табл. 3.

Медиана числа циклов терапии ленватинибом и пембролизумабом – 11,07 (1,57–58,8). При лечении все пациентки (100 %) получили стартовую дозу ленватиниба 20 мг, минимальная зарегистрированная доза

Таблица 1. Характеристика пациенток, вошедших в анализ ($n = 114$)
Table 1. Characteristics of the patients included in analyses ($n = 114$)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст (медиана), лет Age (median), years	66,5 (33–83)
Стадии инициальные, n (%): Initial stages, n (%):	
I	44 (38,6)
II	13 (11,4)
III	31 (27,2)
IV	26 (22,8)
Гистологический тип рака, n (%): Histological type of cancer, n (%):	
эндометриоидный endometrioid	83 (72,8)
серозный serous	21 (18,4)
светлоклеточный clear cell	6 (5,3)
плоскоклеточный squamous cell	1 (0,9)
перстневидно-клеточный signet ring cell	1 (0,9)
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	1 (0,9)
неизвестен/не уточнен unknown/missing	1 (0,9)
Оперативное лечение, n (%) Surgical treatment, n (%)	98 (86,0)
Адъювантная лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия ± брахитерапия), n (%) Adjuvant radiotherapy (external-beam radiotherapy ± brachytherapy), n (%)	63 (55,3)
Предшествующая системная терапия препаратами платины, n (%) Prior platinum-based systematic therapy, n (%)	112 (98,2)
Число предшествующих линий химиотерапии (медиана) Number of prior chemotherapy lines (median)	2 (1–5)

Таблица 2. Эффективность терапии ленватинибом и пембролизумабом ($n = 114$)Table 2. Lenvatinib plus pembrolizumab efficacy ($n = 114$)

Объективный ответ Objective response	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Полный ответ Complete response	7 (6,1)
Частичный ответ Partial response	34 (29,8)
Стабилизация заболевания Stable disease	57 (50,0)
Прогрессирование заболевания Disease progression	10 (8,8)
Нет оценки Not assessed	6 (5,3)

Таблица 3. Длительность лечения ленватинибом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии

Table 3. Lenvatinib plus pembrolizumab treatment duration by treatment line

Количество режимов предшествующей терапии Number of prior treatment lines	Медиана длительности терапии, мес Median treatment duration, months	Число пациенток, n Number of patients, n
1	7,43	50
2	7,07	35
3	6,95	14
4	6,78	9
5	6,45	6

ленватиниба на конец терапии составила 4 мг. Доза ленватиниба была снижена после коррекции сопутствующей терапии при выявлении НЯ у 57 (50 %) пациенток, при этом 1 шаг редукции дозы до 14 мг имел место у 43 (37,7 %) пациенток, 2 шага редукции дозы до 10 мг – у 12 (10,5 %) пациенток, 3 шага редукции дозы до 8 мг – у 2 (1,8 %) пациенток, 4 шага редукции дозы до 4 мг – у 2 (1,8 %) пациенток. Все эпизоды прерывания приема и редукции дозы ленватиниба были связаны с необходимостью коррекции НЯ. Средняя доза ленватиниба составила 16,2 (4–20) мг. НЯ любой степени были отмечены у 100 (87,7 %) пациенток. Детальная информация о НЯ, выявленных при терапии ленватинибом и пембролизумабом, представлена в табл. 4. Наиболее частыми НЯ были артериальная гипертензия (отмечена у 64 (56,1 %) пациенток), слабость (у 45 (39,5 %) пациенток) и диарея (у 20 (17,5 %) пациенток). К другим НЯ относятся дисфония, трофическая язва, острое поражение почек, гипербилирубинемия,

анемия, гепатотоксичность, гипергликемия, гипербилирубинемия, тромбоэмболия легочной артерии; эти НЯ были отмечены в единичных случаях.

Таблица 4. Нежелательные явления, отмеченные при лечении ленватинибом и пембролизумабом ($n = 114$)Table 4. Adverse events during lenvatinib plus pembrolizumab treatment ($n = 114$)

Нежелательное явление Adverse event	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Артериальная гипертензия Hypertension	64 (56,1)
Слабость Fatigue	45 (39,5)
Диарея Diarrhea	20 (17,5)
Снижение аппетита Decreased appetite	18 (15,8)
Ладонно-подошвенный синдром Palmar-plantar syndrome	12 (10,5)
Тошнота Nausea	11 (9,6)
Гипотиреоз Hypothyroidism	9 (7,9)
Стоматит Stomatitis	9 (7,9)
Боль и артралгия Pain and arthralgia	5 (4,4)
Изменение голоса Voice change	4 (3,5)

Обсуждение

В данном наблюдательном исследовании мы представили анализ опыта лечения ленватинибом и пембролизумабом неоперабельного рецидивирующего и метастатического рММР/МСС РЭ в рутинной практике в России. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала эффективность с приемлемым профилем токсичности. НЯ регистрировались у 87,7 % пациенток, у 50 % пациенток выполнялась редукция дозы ленватиниба. Тем не менее токсичность расценивается как управляемая. На ноябрь 2024 г. исследование является анализом наиболее длительного наблюдения опыта лечения РЭ ленватинибом и пембролизумабом. Из-за неравномерного набора пациенток по причине постепенного увеличения доступности терапии ленватинибом и пембролизумабом 47 % пациенток были включены в 2023 г. и неполном 2024 г., поэтому большая часть пациенток остается жива и медиана общей выживаемости не достигнута.

В исследовании III фазы 309/KEYNOTE-775 эффективность и безопасность терапии ленватинибом

и пембролизумабом сравнивались с таковыми химиотерапии по выбору врача (доксорубин и паклитаксел). ЧОО в MSS/pMMR-популяции составила 30,3 %, медиана ВБП – 6,6 мес [9]. В другом исследовании в рутинной практике ЧОО составила также 30,3 %, а медиана ВБП – 4,6 мес [10]. В ранее выполненном в России исследовании рутинной практики медиана ВБП составила 7,75 мес [11], и разница между медианами ВБП в предыдущем исследовании и нашем составила 0,4 мес, что свидетельствует о сопоставимости данных по ВБП. ЧОО в проведенном нами исследовании оказалась сопоставимой с таковой в исследовании 309 (38,0 % против 32,4 %) [12], что косвенно может свидетельствовать о продолжающемся уменьшении очагов при увеличении продолжительности терапии, что отмечалось ранее при наблюдении пациенток более 3 лет в исследовании 111 [13].

Исследование имеет ограничения, характерные для наблюдательных исследований рутинной практики: в первую очередь это ретроспективный дизайн и расхождения в группах при отборе. Кроме того, сбор данных в 37 центрах, отличающихся практикой рентгенологической оценки и управления НЯ, небольшая выборка, относительно короткий период наблюдения также требуют проведения проспективных исследований для подтверждения предварительных выводов.

Сложность в рутинной оценке в условиях амбулаторного онкологического приема данных о НЯ и изучения качества жизни пациенток остается до сих пор труднорешаемой задачей. Тем не менее ценностью исследования остается факт наибольшего охвата самых населенных регионов России с учетом наибольшей длительности наблюдения с целью оценки эффективности и безопасности терапии леватинибом и пембролизумабом в условиях этнически гетерогенной российской популяции вне рамок особенностей клинической практики.

Выводы

Несмотря на меняющуюся терапию РЭ, достоверно увеличивающих продолжительность жизни опций лечения у больных РЭ с pMMR/MSS в России нет. Поэтому комбинация леватиниба и пембролизумаба остается предпочтительной опцией терапии пациенток с распространенным и метастатическим РЭ, не подлежащих хирургическому и лучевому лечению, при наличии pMMR (отсутствии микросателлитной нестабильности) в опухоли. Необходимы дальнейшие исследования с длительным периодом наблюдения, позволяющие оценить ключевой показатель эффективности терапии – увеличение продолжительности жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. (In Russ.). Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gercena – filial FGBU "Natsionalnyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. (In Russ.).
3. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/nejmoa1504030
4. Carreau N., Pavlick A. Revolutionizing treatment of advanced melanoma with immunotherapy. *Surg Oncol* 2022;42:101180. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.01.002
5. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023. DOI: 10.3322/caac.21763
6. El-Ghazzi N., Durando X., Giro A., Herrmann T. Targeted treatment of advanced endometrial cancer: Focus on pembrolizumab. *Onco Targets Ther* 2023;16:359–69. DOI: 10.2147/OTTS368050
7. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability – high advanced endometrial cancer: Results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
8. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627
9. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/nejmoa2108330
10. How J.A., Patel S., Fellman B. et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(1):24–31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.034
11. Румянцев А.А., Протасова А.Э., Шеремет М.Ю. и др. Эффективность и безопасность леватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2023;19(4):104–13. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113
12. Romyantsev A.A., Protasova A.E., Sheremet M.Yu. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2023;19(4):104–13. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113
13. Makker V., Colombo N., Herráez A.C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: Updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol* 2023;41(16):2904–10. DOI: 10.1200/JCO.22.02152

13. Soldan K., Johns C., Taylor M.H. et al. Characterization and management of adverse reactions in patients with endometrial carcinoma receiving lenvatinib plus pembrolizumab

(Study 111/KEYNOTE-146): Nurse roles in patient education and adverse-reaction management. 11th Annual Navigation & Survivorship Conference, November 4–8, 2020.

Вклад авторов

А.А. Румянцев: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание статьи;

А.Н. Летучих: анализ данных, написание статьи;

А.Э. Протасова, А.А. Гречкина, М.В. Волконский, М.Р. Мухитова, О.Н. Аймамедова, А.Ю. Горяинова, А.А. Акопян, А.А. Гофман, Т.А. Железкова, Р.С. Жихорев, Е.П. Краснорущкая, Н.Р. Абидова, Т.А. Макаркина, В.Г. Сисакян, М.О. Скорина, В.М. Филиппова, А.К. Чебодаев, Н.М. Чернорубашкина, С.П. Медведев, Д.Н. Бубенко, А.С. Антипин, Ю.В. Васильева, Н.С. Голошапова, Б.В. Гончиков, Т.В. Давыдова, Д.В. Ходарева, М.П. Карпович, Т.В. Крашихина, И.Ю. Лоц, Э.М. Магомедова, А.О. Милюкова, С.Т. Назранова, Н.Э. Мусаева, Н.В. Прокудина, П.Р. Рабаданова, Н.Д. Романова, О.В. Романчук, П.А. Сакулин, Р.А. Скотников, А.Б. Суняйкин, А.И. Табакова, Е.А. Талалаева, К.В. Титов, Е.Е. Тоненкова, Ю.А. Трушина, И.С. Усольцева, Х.М. Хабриева, Ф.В. Царахова, Е.Б. Шахнович, А.П. Шишков: сбор клинических данных для анализа.

Authors' contributions

A.A. Rumyantsev: developing the study design, collecting and analyzing the data, writing the article;

A.N. Letuchikh: analyzing the data, writing the article;

A.E. Protasova, A.A. Grechkina, M.V. Volkonskiy, M.R. Mukhitova, O.N. Aymamedova, A.Yu. Goryainova, A.A. Akopyan, A.A. Gofman, T.A. Zhelezkova, R.S. Zhikhorev, E.P. Krasnorutskaya, N.R. Abidova, T.A. Makarkina, V.G. Sisakyan, M.O. Skorina, V.M. Filippova, A.K. Chebodaev, N.M. Chernorubashkina, S.P. Medvedev, D.N. Bubenko, A.S. Antipin, Yu.V. Vasilyeva, N.S. Goloschopova, B.V. Gonchikov, T.V. Davydova, D.V. Khodareva, M.P. Karpovich, T.V. Krashikhina, I.Yu. Lots, E.M. Magomedova, A.O. Milyukova, S.T. Nazranova, N.E. Musaeva, N.V. Prokudina, P.R. Rabadanova, N.D. Romanova, O.V. Romanchuk, P.A. Sakulin, R.A. Skotnikov, A.B. Sunyaikin, A.I. Tabakova, E.A. Talalaeva, K.V. Titov, E.E. Tonenkov, Yu.A. Trushina, I.S. Usoltseva, Kh.M. Khabrieva, F.V. Tsarakhova, E.B. Shakhnovich, A.P. Shishkov: collecting clinical data for the analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

М.Р. Мухитова / M.R. Mukhitova: <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>

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

А.А. Акопян / A.A. Akopyan: <https://doi.org/0000-0002-0893-9034>

Т.А. Железкова / T.A. Zhelezkova: <https://doi.org/0000-0001-5049-6559>

Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://doi.org/0000-0003-2281-7380>

Н.Р. Абидова / N.R. Abidova: <https://doi.org/0009-0006-8989-0004>

Т.А. Макаркина / T.A. Makarkina: <https://doi.org/0000-0002-1000-4262>

В.М. Филиппова / V.M. Filippova: <https://doi.org/0000-0003-1990-175X>

А.С. Антипин / A.S. Antipin: <https://orcid.org/0000-0003-3147-7023>

Ю.В. Васильева / Yu.V. Vasilyeva: <https://doi.org/0000-0001-6394-1578>

И.Ю. Лоц / I.Yu. Lots: <https://orcid.org/0009-0004-0139-4491>

А.Н. Летучих / A.N. Letuchikh: <https://orcid.org/0000-0003-4481-4164>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.

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

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

Статья поступила: 10.12.2024. Принята к публикации: 18.12.2024. Опубликовано онлайн: 23.12.2024.

Article submitted: 10.12.2024. Accepted for publication: 18.12.2024. Published online: 23.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-119-126>

Подходы к профилактике и лечению аномальных маточных кровотечений у пациенток, проходящих противоопухолевую терапию

Л.В. Адамян^{1,2}, Е.В. Сибирская²⁻⁴, Л.Г. Пивазян¹, С.Г. Исаева⁵, С.Л. Барсегян⁵, Е.А. Зарова⁵

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

³Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 3;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Сапият Габидуллаевна Исаева Isaevasapiat79@inbox.ru

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – кровотечения, чрезмерные по частоте, длительности и/или объему кровопотери в отличие от нормальных менструаций. АМК являются одной из наиболее частых гинекологических проблем и встречаются у 3–30 % женщин репродуктивного возраста. Онкологические пациентки, проходящие противоопухолевую терапию, входят в группу риска по развитию АМК, связанных с тромбоцитопенией, коагулопатиями, нарушениями в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Согласно данным Национального института онкологии, до 5 % новых случаев рака диагностируется у женщин в возрасте от 15 до 39 лет, что подчеркивает актуальность данной проблемы. АМК являются тяжелым осложнением, поскольку могут привести к быстрой потере крови и анемии. Так, даже нормальные менструальные кровопотери могут стать причиной неблагоприятного исхода у женщин, которые уже страдают анемией и/или тромбоцитопенией. Для профилактики тяжелых маточных кровотечений в ходе лечения онкологического заболевания требуется совместная разработка тактики лечения врачом-онкологом, акушером-гинекологом и врачом-гематологом. В данной статье будут рассмотрены причины развития АМК, подходы к терапии, а также способы профилактики АМК у пациенток, столкнувшихся с онкологическим диагнозом.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, тромбоцитопения, профилактика, лечение

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Подходы к профилактике и лечению аномальных маточных кровотечений у пациенток, проходящих противоопухолевую терапию. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):119–26.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-119-126>

Approaches for prevention and management of menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment

L.V. Adamyan^{1,2}, E.V. Sibirskaya²⁻⁴, L.G. Pivazyan¹, S.G. Isaeva⁵, S.L. Barsegyan⁵, E.A. Zarova⁵

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

³Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 3, 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 build., 2 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia

Contacts: Sapiyat Gabibullaevna Isaeva Isaevasapiat79@inbox.ru

Abnormal uterine bleeding (AUB) is bleeding that is excessive in frequency, duration and/or volume of blood loss compared to normal menstruation. AUB is one of the most common gynecological problems and occurs in 3–30 % of women of reproductive age. Adolescent patients undergoing cancer treatment are at high risk of presenting AUB associated with thrombocytopenia, coagulopathies, dysfunctions of hypothalamic-pituitary-gonadal axis. According to the National Institution of Oncology up to 5 % of new cancer cases are diagnosed in women aged from 15 to 39 years, which underlines the relevance of the problem. AUB is a serious complication that can result in anemia and life-threatening bleeding. Thus, even normal menstrual blood loss can cause adverse outcomes in women who already suffer from anemia and/or thrombocytopenia. To prevent severe uterine bleeding during the treatment of oncology oncologist, obstetrician-gynecologist and a hematologist are required. Causes of AUB, management approaches and prevention therapy for oncological patients are considered in this article.

Keywords: abnormal uterine bleeding, thrombocytopenia, prevention, treatment

For citation: Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G. et al. Approaches for prevention and management of menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):119–26. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-119-126>

Введение

Онкологические заболевания до сих пор остаются нерешенной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Все большую настороженность вызывает рост распространенности злокачественных новообразований среди женщин репродуктивного возраста. В 2021 г. в Российской Федерации было зафиксировано 315 тыс. случаев злокачественных новообразований у женщин. Лекарственная терапия, применяемая с целью лечения и контроля большинства заболеваний, занимает ведущее место в структуре терапии пациенток с онкологическим диагнозом. На исходы лекарственной терапии влияет множество факторов, огромную роль среди которых играет состояние самого больного, требующее особого внимания.

Аномальные маточные кровотечения (АМК) в период тромбоцитопении после химиотерапии до сих пор являются причиной повышения смертности и уменьшения вероятности положительного исхода проводимой терапии [1, 2]. В то же время ведение пациенток с АМК с онкологическим диагнозом имеет ряд особенностей и трудностей, требующих учета таких параметров, как гистологический тип опухоли и ее локализация, а также особенности фармакокинетики лекарственных препаратов в условиях полипрагмазии. Особое внимание в современных условиях также должно отводиться сохранению фертильности в случаях возникновения АМК у пациенток репродуктивного возраста [1]. Ввиду особенностей этой возрастной группы, отсутствия достаточного массива данных, а также многочисленных трудностей, с которыми может столкнуться клиницист в терапии девочек-подростков с АМК на фоне лечения основного заболевания, эта тема требует детального изучения для дальнейшей оптимизации тактики ведения таких пациенток.

В обзоре проанализированы и обобщены данные о методах лечения АМК, развивающихся на фоне

лечения злокачественных новообразований у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста. Для электронного поиска использовались следующие базы данных: PubMed, UpToDate, Google Scholar и Cochrane Library. Последний поиск в этих базах данных проведен 15 апреля 2024 г. Поиск проводился по следующим ключевым словам и их комбинациям: “abnormal uterine bleeding”, “chemotherapy-induced”, “cancer treatment”, “thrombocytopenia”, “menorrhagia”, “oncology”, “cell transplantation”, “heavy menstrual bleeding”, “monoclonal antibodies”, “heavy menstrual bleeding”, “monoclonal antibodies”. Всего обнаружена 1051 работа (1048 в PubMed и 3 в UpToDate). После тщательного анализа отобрано и изучено 38 статей, в числе которых консенсус, представленный Американским колледжем акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в 2021 г.

Аномальные маточные кровотечения как осложнение противоопухолевой терапии

Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков классифицируются в соответствии с обновленными рекомендациями FIGO 2018 г. с учетом этиологического фактора по органическим и неорганическим причинам, которыми они были вызваны [3]. Стоит понимать, что термин «аномальное маточное кровотечение» включает такие понятия, как [3]:

- обильные менструальные кровотечения — регулярные, увеличенные по объему и/или количеству дней менструальные кровопотери;
- межменструальные маточные кровотечения — беспорядочные или циклически предсказуемые кровотечения из матки между регулярными менструациями или обильными менструальными кровотечениями;
- тяжелое маточное кровотечение — эпизод избыточного кровотечения из матки, возникший внезапно или на фоне хронического маточного кровотечения.

Наиболее часто у девочек-подростков и женщин в перименопаузе на фоне противоопухолевой терапии наблюдаются обильные маточные кровотечения [2].

В случае возникновения АМК у онкологических пациенток к наиболее частым причинам относят следующие [1, 2]:

- кровотечение непосредственно из опухоли мочепополовой системы, что соответствует АМК-М (малигнизация) по классификации FIGO;
- вторичное кровотечение, обусловленное миелосупрессией и, соответственно, тромбоцитопенией на фоне химио- и радиотерапии и/или на фоне подготовки к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга (ятрогенное АМК-И по классификации FIGO);
- кровотечение, обусловленное диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (АМК-С);
- ановуляторное кровотечение, обусловленное нарушениями гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (АМК-О).

Наиболее часто у онкологических больных возникают обильные менструальные кровотечения, обусловленные ятрогенными причинами, в частности на фоне химио- и радиотерапии и/или на фоне подготовки к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга и развивающейся впоследствии на фоне проводимого лечения тромбоцитопении. Обильные маточные кровотечения, обусловленные тяжелой тромбоцитопенией, приводят к значительному дискомфорту, развитию анемии и вынужденному прерыванию противоопухолевого лечения.

Диагностика

Ввиду вариабельности возможных причин, влекущих за собой развитие АМК, огромная роль должна отводиться тщательному обследованию таких пациенток. Основные положения были изложены в консенсусе ACOG 2021 г.

Среди оцениваемых параметров первостепенна оценка гемодинамических показателей с целью определения степени тяжести и состояния больной [4, 5]. В дальнейшем используются визуализирующие методы диагностики: трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование, позволяющие заподозрить или исключить патологию эндо- и миометрия [5, 6]. Немаловажно исключение патологии системы гемостаза (коагулопатий) [5]. Наиболее распространенной врожденной патологией системы гемостаза является болезнь Виллебранда [7]. Особенно чувствительно в отношении оценки системы гемостаза определение показателей коагулограммы, таких как активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, тромбиновое время и фибриноген, а также проведение специализированных

тестов, например определение уровня фактора Виллебранда в крови, активности фактора Виллебранда, кофактора ристоцетина у пациентов с положительным результатом скрининга нарушений гемостаза [4, 7]. Для выявления скрытой анемии среди рекомендуемых обследований также подчеркивается важность определения ферритина сыворотки крови [1, 8].

Один из важнейших аспектов диагностики ятрогенных АМК у этой когорты пациентов заключается в том, что ятрогенное АМК является диагнозом исключения, который может быть установлен при отсутствии других причин, способных привести к развитию кровотечения [2].

Первичная профилактика развития аномальных маточных кровотечений

Раскрывая тему терапии АМК у онкологических пациенток, важно отметить, что она имеет 2 вектора, направленных на первичную профилактику и коррекцию уже развившегося осложнения. Целью первичной профилактики является подавление менструаций для минимизации риска развития обильных кровотечений у пациенток на фоне тромбоцитопении, обусловленной химио- и/или радиотерапией.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Согласно рекомендациям ACOG [1], для эффективной профилактики АМК, обусловленных тяжелой тромбоцитопенией вследствие радио- и химиотерапии, используются аГнРГ, назначаемые за месяц до предполагаемой химиотерапии [9]. В ходе опроса врачей, занимающихся детской онкологией, препаратами выбора для подавления менструаций стали аГнРГ (83 %), медроксипрогестерона ацетат (МПА) (82 %), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (57 %), прогестагены (46 %) и гормональные внутриматочные системы (ВМС) (26 %) [10].

Лейпролида ацетат, синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-гормона, связываясь с рецепторами последнего, вызывает их краткосрочную стимуляцию с последующей десенситизацией и развитием обратной аменореи. В ретроспективном исследовании D. Meirou и соавт. ни у одной из 101 пациентки не развилось АМК при профилактическом приеме лейпролида ацетата (3,75 мг внутримышечно в течение месяца) до начала химиотерапии, в то время как у 21,4 % женщин, принимавших депо-препарат медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) (250 мг внутримышечно каждые 3 мес), и у 40 % пациенток без лечения возникли АМК [11]. В другом исследовании было показано, что своевременное относительно развития тромбоцитопении назначение лейпролида ацетата является показателем успеха в лечении АМК: у 33 % женщин, начавших терапию лейпролидом за 2 нед до развития тромбоцитопении, возникло тяжелое кровотечение по сравнению с 6 % пациенток, которые начали принимать

лейпролид раньше [12]. В первые 2–3 нед инъекций лейпролида ацетата может возникнуть кровотечение, продолжающееся до тех пор, пока уровень гормонов не снизится и не окончится пролиферация эндометрия [13]. Режим дозирования и способов введения лейпролида ацетата остается дискуссионным: возможны внутримышечные инъекции 3,75 мг препарата в течение месяца или внутримышечное введение 11,5 мкг лейпролида 1 раз в 12 нед [9, 14]. При наличии противопоказаний к внутримышечным инъекциям возможны подкожные инъекции препарата. Часто при длительном приеме аГнРГ наблюдаются побочные эффекты: межменструальные кровотечения (85 %), приливы (52 %), головные боли, сухость во влагалище, эмоциональная лабильность и снижение минеральной плотности костной ткани [10, 12]. Для нивелирования побочных эффектов аГнРГ, связанных с эстрогендефицитом, рекомендуется назначение add-back-терапии, основной целью которой является поддержание уровня эстрогена на уровне, необходимом для сведения побочных эффектов аГнРГ к минимуму при сохранении гипоэстрогенного состояния и основного эффекта аГнРГ, т. е. предупреждения маточного кровотечения. Так, назначение с аГнРГ норэтистерона ацетата 5 мг/день в комбинации с конъюгированным эстрогеном 0,625 мг/день оказалось более эффективным с точки зрения повышения минеральной плотности костной ткани, чем изолированное применение норэтистерона [15, 16]. Назначение с лейпролидом норэтистерона ацетата (5 мг ежедневно) может помочь избежать межменструальных кровотечений и других побочных эффектов лейпролида [17]. Немаловажным преимуществом лейпролида ацетата являются большие интервалы приема, что повышает комплаентность пациентов лечению.

Преимуществом аГнРГ по сравнению с другими препаратами для профилактики АМК является низкий риск развития тромботических осложнений, а также снижение овариальной токсичности при химиотерапии, что, вероятно, связано с ограничением овариального кровотока и десенсбилизацией рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к меньшей уязвимости фолликулов к цитотоксическому действию противоопухолевых препаратов [14, 18]. В исследовании Н.С. Моог и соавт. [18] были сделаны выводы о протективном действии аГнРГ в отношении развития преждевременной недостаточности яичников, снижении риска развития ранней менопаузы и улучшении перспектив фертильности в ходе лечения онкологических пациенток. Однако подход к терапии должен быть индивидуализированным в отношении онкологических больных и учитывать потенциальный риск и пользу для пациентки, поскольку длительное применение аГнРГ приводит к потере минеральной плотности костей и развитию остеопороза, что особенно важно

учитывать у девочек-подростков, которые находятся на пике формирования костной ткани. Не стоит забывать и о психоэмоциональном статусе пациенток, который может усугубиться на фоне приема аГнРГ, поэтому необходимо назначение add-back-терапии одновременно с аГнРГ.

Медикаментозное лечение

Консервативное лечение, находящее свое применение в большинстве случаев АМК, включает гормональную и гемостатическую терапию [1]. При выборе тактики лечения необходимо учитывать возраст, текущее состояние пациентки, уровень гемоглобина и тромбоцитов, индивидуальный план лечения основного заболевания, риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, а также необходимость в контрацепции и сохранении фертильности.

При назначении терапии нельзя забывать о риске развития у пациенток венозных тромбоэмболических осложнений, обусловленных высокими темпами роста и метастазированием опухоли, опухолевыми заболеваниями крови, послеоперационными осложнениями, другими коморбидными состояниями, а также приемом эстрогенных препаратов и КОК [19–23].

Среди наиболее часто применяемых и изученных подходов к лечению — использование высоких доз эстрогенов, КОК, гестагенов, в частности ДМПА и гормональных ВМС.

Высокие дозы эстрогенов и КОК. Высокие дозы эстрогенов и КОК показали хорошую эффективность с точки зрения остановки маточных кровотечений, однако имеется ряд противопоказаний к применению эстрогенсодержащих препаратов: наличие тромбозов в анамнезе, врожденная тромбофилия, эстрогенсодержащая опухоль в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, мигрень с аурой и др. При отсутствии противопоказаний к применению эстрогенсодержащих препаратов при тяжелых АМК, продолжающихся более 2 нед, назначаются высокие дозы эстрогенов или высокодозированные КОК [1, 2]. Эстрогенный компонент в составе КОК связан с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений, таких как тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии. В исследованиях зарубежных коллег отмечалось развитие гипербилирубинемии и синдрома синусоидальной обструкции печени при лечении КОК у пациенток во время трансплантации костного мозга или стволовых клеток [19–23]. Склонность к гиперкоагуляции, обусловленной самой опухолью, является одним из важных и отличительных факторов, характерных для пациенток этой группы, что также может ограничивать в применении эстрогенсодержащие препараты, поэтому решение о применении их у женщин с онкологическими заболеваниями должно приниматься с учетом индивидуальных

особенностей и оценки соотношения риск—польза. Среди возможных нежелательных эффектов химио- и радиотерапии тошнота и рвота могут усугубляться при приеме высокодозированных КОК, что зачастую снижает приверженность лечению [11]. По сравнению с КОК высокие дозы гестагенов или МПА не вызывают эметогенного эффекта [1, 24]. При развитии острых АМК и отсутствии противопоказаний к приему эстрогенсодержащих средств препаратом выбора является конъюгированный эстроген (Премарин) в дозе 25 мг каждые 4 ч до уменьшения или полной остановки кровотечения. Доза и продолжительность приема эстрогена должны быть минимальными, необходимыми для контроля кровотечения, поскольку высок риск развития венозных тромбоэмболических осложнений. В частности, внутривенное введение эстрогенов не следует продолжать более 24 ч [2]. После достижения контроля над кровотечением целесообразно назначение монофазных КОК с приемом каждые 6–8 ч (от 2 до 4 раз в сутки), содержащих 30–50 мкг этинилэстрадиола и гестаген II поколения, поскольку они с большей вероятностью стабилизируют эндометрий [1, 8]. После остановки кровотечения возможно снижение суточной дозы КОК до 1 табл/сут до окончания 21-дневного курса приема или на срок до восстановления уровня тромбоцитов крови и возникновения менструальноподобного кровотечения отмены [1, 2]. Длительный прием высокодозированных КОК способен привести к гиперплазии эндометрия, что может стать причиной повторных кровотечений, поэтому после остановки кровотечения необходимо снижение дозы препарата. Возможна установка трансдермальной контрацептивной системы, содержащей эстроген и гестаген, преимуществом которой является отсутствие побочных эффектов в виде тошноты и рвоты [2].

Гестагенные препараты. Прогестины являются препаратами выбора при АМК, ассоциированных с миелосупрессивной химиотерапией, при наличии противопоказаний к КОК [1, 2]. Ежедневное применение оральных прогестинов подавляет пролиферацию эндометрия, что приводит к остановке кровотечения, однако эффект менее выражен, чем при применении эстроген-гестагенных препаратов [2]. К гестагенным препаратам, применяемым у онкологических пациенток, относятся ДМПА (10–20 мг/сут), норэтиндрона ацетат (5–15 мг/сут), дроспиренон (4 мг/сут) и норэтиндрон (0,35 мг/сут) [1, 2].

Депо-препарат МПА. Использование ДМПА эффективно подавляет менструацию примерно у 55–70 % больных в течение года [9, 24, 25]. В ретроспективном исследовании [13] кровотечения от средней до тяжелой степени наблюдались у 9 (21,4 %) из 20 пациенток, принимающих ДМПА, по сравнению с пациентками, получавшими аГнРГ (0 %) и не получавшими лечения (40 %). Однако в группе ДМПА и контрольной группе

потребовалась экстренная остановка АМК с помощью конъюгированного эстрогена, чего не наблюдалось в группе аГнРГ [11]. В проспективном исследовании внутримышечное введение 150 мг ДМПА в комбинации с 3-дневным пероральным приемом 20 мг МПА приводило к остановке АМК в течение 2,6 сут у девочек-подростков [26]. Внутримышечные инъекции МПА назначаются 1 раз в 10–12 нед, при необходимости более быстрого достижения аменореи допустимо сокращение интервала между инъекциями [9, 27]. Возможно подкожное введение препарата у пациенток с тромбоцитопенией и риском развития внутримышечной гематомы при внутримышечном введении [28]. В исследовании 24 девочек-подростков с АМК и анемией пероральное применение МПА в дозе 60–120 мг (5 мг каждые 1–2 ч) в первый день лечения, затем 20 мг ежедневно в течение 10 дней показало высокую эффективность [29]. Полная остановка кровотечения наблюдалась у 25 % пациенток в первые 24 ч и у всех пациенток – к 4-му дню терапии. Аналогичный режим терапии был эффективен у взрослых пациенток [30]. Возможно также применение высокой дозы МПА (60–80 мг 2 раза в день) до полной остановки кровотечения, а затем постепенное снижение дозы до уровня, позволяющего контролировать кровотечение [8]. Однако ациклические кровотечения и кровомазание, возникающие на фоне лечения ДМПА, трудно поддаются лечению, особенно у пациенток, имеющих противопоказания к приему эстрогенов [11, 13].

Внутриматочные гормональные системы. ВМС, содержащие левоноргестрел, применимы для лечения АМК, однако неприемлемы для пациенток, желающих забеременеть. Было продемонстрировано, что ВМС, содержащие 52 мкг левоноргестрела, уменьшают обильные менструальные кровотечения и являются более эффективным методом лечения и долгосрочного контроля менструаций по сравнению с ДМПА, норэтиндрона ацетатом и КОК [27, 31, 32]. В ходе опроса врачей, занимающихся детской онкологией, 81 % ответили, что никогда не рекомендовали ВМС для лечения АМК, связывая это с беспокойством о развитии инфекционных и других осложнений, в том числе возможного кровотечения при установке ВМС, недостаточности клинического опыта использования ВМС, отсутствии достаточной базы публикаций, а 24 % опрошенных считают, что их пациентки слишком молоды для использования ВМС, так как не живут половой жизнью [10]. Однако вопреки распространенному мнению, согласно данным Всемирной организации здравоохранения и Центра по контролю и профилактики заболеваний США, использование ВМС у иммуносупрессивных пациенток со злокачественными новообразованиями безопасно [27, 32].

Использование гормональных противозачаточных имплантатов (этоногестрел) у данной когорты пациенток

не исследовалось, однако невозможность предугадать характер маточного кровотечения у онкологических больных ограничивает применение подкожных имплантатов.

При наличии у пациентки ВМС или подкожного имплантата и продолжающемся кровотечении возможно дополнение лечения норэтиндрона ацетатом или МПА с постепенным снижением дозы последнего [1].

Лечение остро возникших аномальных маточных кровотечений

Первой линией терапии при остром АМК является медикаментозное лечение. Хирургические вмешательства следует рассматривать для гемодинамически нестабильных пациенток и при неэффективности лекарственной терапии. Все вышерассмотренные методы медикаментозного лечения для подавления менструаций (аГнРГ, ДМПА, содержащие левоноргестрел ВМС, подкожный гормональный имплантат) имеют отложенный эффект, следовательно, не могут применяться в качестве стартовой терапии при развившемся кровотечении. Тем не менее эти группы препаратов необходимо применять в комбинации с терапией для лечения острых кровотечений с целью профилактики последующих кровотечений.

Комбинированные оральные контрацептивы. Монофазные КОК с 30–50 мкг этинилэстрадиола доказали свою эффективность и являются препаратами выбора в лечении острых эпизодов АМК по сравнению с другими гормональными средствами [1, 2, 4, 8, 33]. Нельзя забывать о возможном риске развития венозных тромбоэмболических осложнений при терапии КОК, особенно у онкологических больных. По показаниям проводятся гемотрансфузия и лечение анемии железосодержащими препаратами [2, 8]. Подросткам рекомендовано продолжать терапию КОК до нормализации уровня тромбоцитов и возникновения менструальноподобного кровотечения отмены [1]. При наличии риска развития рецидива кровотечения стоит рассмотреть альтернативный метод подавления менструации, например с помощью аГнРГ, наряду с лечением острого кровотечения [1]. В проспективном когортном исследовании S. Sica и соавт. [34] было продемонстрировано, что у женщин с острым миелоидным лейкозом, получающих КОК (гестоден 0,075 мг/сут + этинилэстрадиол 0,03 мг/сут) и подкожные инъекции 3,75 мг лейпролида ацетата каждые 28 дней, наблюдались остановка острого кровотечения и длительная аменорея в последующем.

При наличии противопоказаний к эстрогенам возможно назначение высоких доз прогестинов. Пероральный прием МПА по 20 мг 3 раза в день в течение 1 нед, затем 1 раз в день в течение следующих 3 нед был одинаково эффективен при острых маточных кровотечениях по сравнению с КОК, содержащими 35 мкг

этинилэстрадиола, в одном небольшом рандомизированном контролируемом исследовании [30].

Антифибринолитические препараты. Негормональным препаратом, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), является транексамовая кислота [2]. Транексамовая кислота ингибирует превращение плазминогена в плазмин, что снижает объемы кровопотери. Возможен пероральный прием в разовой дозе 10–25 мг/кг до 3 раз в сутки или внутривенное введение препарата при ТМК не более 4 г/сут, длительность лечения до 5 дней [1, 2, 8, 35–37]. Противопоказаниями к применению являются наличие тромбозов в анамнезе, состояние гиперкоагуляции. К противопоказаниям также относится комбинированное применение транексамовой кислоты и КОК, хотя клинический опыт не показывает повышенного риска тромбообразования при их совместном применении [38]. Однако стоит отметить, что в подавляющем большинстве исследований, проводимых с целью оценки безопасности и эффективности транексамовой кислоты в качестве средства для лечения АМК, не были включены пациентки со злокачественными новообразованиями, что также затрудняет оценку риска применения препарата в данной популяции.

Хирургическое лечение

В случае резистентности к консервативным методам лечения, а также при нестабильном и тяжелом состоянии пациентки одним из подходов является проведение хирургической коррекции. С целью сохранения фертильности у девочек-подростков важен выбор оптимальных хирургических вмешательств, например внутриматочная установка катетера Фолея или аспирационное выскабливание полости матки. Кюретажа у этой группы пациенток, согласно данным исследований, стоит избегать с целью снижения вероятности неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию [1]. Согласно консенсусу, опубликованному АСОГ, необходимым является и послеоперационное назначение медикаментозной терапии или установка гормональной ВМС с целью предотвращения рецидива АМК и контроля менструального цикла при предполагаемом дальнейшем проведении противоопухолевой терапии. Такие варианты остановки кровотечения, как эмболизация маточных артерий и абляция эндометрия, в рутинной практике у подростков не рекомендованы и должны рассматриваться только при опасном для жизни кровотечении ввиду высокого риска развития бесплодия в будущем [8, 38].

Заключение

Пациентки, проходящие противоопухолевую терапию, входят в группу риска по развитию АМК.

Единые рекомендации по ведению онкологических больных с АМК в настоящее время не разработаны. Ведение таких пациенток требует междисциплинарного и персонализированного подхода. При принятии решения о выборе той или иной тактики должны учитываться такие факторы, как особенности течения и терапии основного заболевания, вероятность развития тех или иных осложнений, а также возраст паци-

ентки и потребность в контрацепции. К приоритетным задачам в ведении пациенток репродуктивного возраста с АМК относится и сохранение репродуктивной функции. Однако, несмотря на высокую эффективность консервативной терапии в большинстве случаев, при отсутствии эффекта и/или тяжелом состоянии пациентки должно быть рассмотрено хирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Options for Prevention and Management of Menstrual Bleeding in Adolescent Patients Undergoing Cancer Treatment. *Obstet Gynecol* 2021;137(1):e7–15. DOI: 10.1097/aog.0000000000004209
- UpToDate. Management of menorrhagia during chemotherapy. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-menorrhagia-during-chemotherapy#H1>.
- Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(3):393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
- Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2020;19(2):129–35. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-129-135
Sibirskaia E.V., Pivazyan L.G. Hormonal therapy of abnormal uterine bleeding in women of late reproductive age. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2020;19(2):129–35. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-129-135
- UpToDate. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Evaluation and approach to diagnosis. Available at: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents-evaluation-and-approach-to-diagnosis?topicRef=3222&source=see_link#.
- Адамян Л.В., Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение. *Проблемы репродукции* 2019;25(3):99–103. DOI: 10.17116/repro20192503199
Adamyan L.V., Petraykina E.E., Sibirskaia E.V. et al. Abnormal uterine bleeding during puberty in adolescent girls: management, diagnosis, and treatment. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction* 2019;25(3):99–103. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20192503199
- UpToDate. von Willebrand disease (VWD): Gynecologic and obstetric considerations. Available at: https://www.uptodate.com/contents/von-willebrand-disease-vwd-gynecologic-and-obstetric-considerations?topicRef=116&source=see_link#H3966520968.
- Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol* 2019;134(3):e71–83. DOI: 10.1097/aog.0000000000003411
- Kirkham Y.A., Ornstein M.P., Aggarwal A., McQuillan S. No. 313-Menstrual Suppression in Special Circumstances. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41(2):e7–17. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.11.030
- Close A.G., Jones K.A., Landowski A. et al. Current practices in menstrual management in adolescents with cancer: A national survey of pediatric oncology providers. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27961.
- Meirow D., Rabinovici J., Katz D. et al. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 2006;107(7):1634–41.
- Ghalie R., Porter C., Radwanska E. et al. Prevention of hypermenorrhea with leuprolide in premenopausal women undergoing bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 1993;42(4):350–3. DOI: 10.1002/ajh.2830420404
- Quaas A.M., Ginsburg E.S. Prevention and treatment of uterine bleeding in hematologic malignancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:3–8.
- Chang K., Merideth M.A., Stratton P. Hormone use for therapeutic amenorrhea and contraception during hematopoietic cell transplantation. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):779–84. DOI: 10.1097/aog.0000000000001031
- Sadler Gallagher J., Feldman H.A., Stokes N.A. et al. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with add-back therapy on quality of life for adolescents with endometriosis: A randomized controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:215–22.
- DiVasta A.D., Feldman H.A., Sadler Gallagher J. et al. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;126:617–27.
- Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy. *Pharmacotherapy* 2011;31:1092–110.
- Moore H.C., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1413204
- Kloehn J., Brodt G., Ernst J., Gruhn B. Analysis of risk factors for hepatic sinusoidal obstruction syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(6):1447–55. DOI: 10.1007/s00432-021-03732-1
- Johann L., Gruhn B. Analysis of laboratory parameters before the occurrence of hepatic sinusoidal obstruction syndrome in children, adolescents, and young adults after hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024;150(1):9. DOI: 10.1007/s00432-023-05561-w
- Mahajan A., Brunson A., White R., Wun T. The epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism: An update. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(4):321–5. DOI: 10.1055/s-0039-1688494
- Ko R.H., Thornburg C.D. Venous thromboembolism in children with cancer and blood disorders. *Front Pediatr* 2017;5:12. DOI: 10.3389/fped.2017.00012
- Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. и др. Эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы. *Вопросы*

- гинекологии, акушерства и перинатологии 2020;19(2):118–23. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-118-123
- Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A. et al. Estrogens and combined oral contraceptives. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2020;19(2):118–23. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-118-123
24. Black A., Guilbert E., Costescu D. et al. Canadian Contraception Consensus (part 3 of 4): chapter 8 - progestin-only contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38:279–300.
25. Quint E.H. Menstrual and reproductive issues in adolescents with physical and developmental disabilities. *Obstet Gynecol* 2014 Aug;124(2Pt 1):367–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000387
26. Ammerman S.R., Nelson A.L. A new progestogen-only medical therapy for outpatient management of acute, abnormal uterine bleeding: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:499.e1–5.
27. Curtis K.M., Jatlaoui T.C., Tepper N.K. et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(RR-4):1–66.
28. Dragoman M.V., Gaffield M.E. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception* 2016;94(3):202–15. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.02.003
29. Aksu M.F., Madazli R., Budak E. et al. High-dose medroxyprogesterone acetate for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in 24 adolescents. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1997;37(2):228–31. DOI: 10.1111/j.1479-828x.1997.tb02260.x
30. Munro M.G., Mainor N., Basu R. et al. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):924–9. DOI: 10.1097/01.aog.0000238343.62063.22
31. Lethaby A., Hussain M., Rishworth J.R., Rees M.C. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD002126. DOI: 10.1002/14651858.CD002126.pub2
32. Adeyemi-Fowode O.A., Santos X.M., Dietrich J.E., Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: Single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:479–83.
33. Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Колтунов И.Е., Выхристюк Ю.В. Современная классификация и методы коррекции аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Трудный пациент* 2021;19(4):18–24. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-18-24
- Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G., Koltunov I.E., Vykhristyuk Yu.V. Modern classification and methods of correction of abnormal uterine bleeding in women of late reproductive age. *Trudnyy patsient* = Difficult Patient 2021;19(4):18–24. (In Russ.). DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-18-24
34. Sica S., Salutari P., Di Mario A. et al. Treatment and prophylaxis of hypermenorrhea with leuprorelin in premenopausal women affected by acute leukemia at diagnosis. *Am J Hematol* 1996;51(3):248, 249. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199603)51:3<248::aid-ajh17>3.0.co;2c
35. Thorne J.G. Heavy menstrual bleeding: Is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception [commentary]? *Contraception* 2018;98:1–3.
36. O'Brien S., Saini S., Ziegler H. et al. An open-label, single-arm, efficacy study of tranexamic acid in adolescents with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019;32(3):305–11. DOI: 10.1016/j.jpag.2019.01.009
37. Bryant-Smith A.C., Lethaby A., Farquhar C., Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD000249. DOI: 10.1002/14651858.CD000249.pub2
38. Moon L.M., Perez-Milicua G., Dietrich J.E. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29:328–36. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000394

Вклад авторов

Л.В. Адамян: концепция и дизайн исследования;

Е.В. Сибирская, Л.Г. Пивазян, С.Г. Исаева: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;

С.Л. Барсегян, Е.А. Зарова: сбор и обработка материала, написание статьи.

Authors' contributions

L.V. Adamyan: study concept and design;

E.V. Sibirskaya, L.G. Pivazyan, S.G. Isaeva: study concept and design, editing the article;

S.L. Barseghyan, E.A. Zarova: collection and processing of materials, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Адамян / L.V. Adamyan: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>

Е.В. Сибирская / E.V. Sibirskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

Л.Г. Пивазян / L.G. Pivazyan: <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>

С.Г. Исаева / S.G. Isaeva: <https://orcid.org/0000-0002-8560-0181>

С.Л. Барсегян / S.L. Barseghyan: <https://orcid.org/0009-0000-5631-6627>

Е.А. Зарова / E.A. Zarova: <https://orcid.org/0000-0003-4693-6886>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.06.2024. **Принята к публикации:** 21.07.2024. **Опубликована онлайн:** 27.12.2024.

Article submitted: 06.06.2024. **Accepted for publication:** 21.07.2024. **Published online:** 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-127-132>

Муцины как фактор канцерогенеза и потенциальная мишень терапии муцинозных опухолей яичников

А.Г. Кедрова, Т.А. Греян*ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28***Контакты:** Татевик Ахуриковна Греян tatev111@gmail.com

Муцинозная карцинома яичников – редкая гистологическая форма эпителиального рака яичников. Данные опухоли демонстрируют плохой объективный ответ на стандартные схемы химиотерапии для эпителиального рака яичников и поддерживающую терапию ингибиторами PARP, что приводит к короткому периоду общей и безрецидивной выживаемости, а также неблагоприятному прогнозу у пациенток с поздними стадиями заболевания. Макроскопически муцинозная карцинома яичников характеризуется наличием в кистозной полости слизи, состоящей в основном из муцина. В настоящем обзоре подробно рассмотрена роль муцинов в патогенезе и терапии муцинозной карциномы яичников в контексте формирования химиорезистентности и возможной точки приложения для таргетной терапии.

Ключевые слова: муцин, канцерогенез, муцинозная карцинома яичников, рак яичников**Для цитирования:** Кедрова А.Г., Греян Т.А. Муцины как фактор канцерогенеза и потенциальная мишень терапии муцинозных опухолей яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):127–32.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-127-132>

Mucins as a factor of carcinogenesis and a potential target for therapy of mucinous ovarian tumors

A.G. Kedrova, T.A. Greyan*Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia***Contacts:** Tatevik Akhurikovna Greyan tatev111@gmail.com

Mucinous ovarian carcinoma is a rare histological form of epithelial ovarian cancer. These tumors demonstrate poor objective response to standard chemotherapy regimens for epithelial ovarian cancer and PARP inhibitors maintenance therapy, resulting in short overall and disease-free survival, as well as a poor prognosis in patients with advanced disease. Macroscopically, mucinous ovarian carcinoma is characterized by the presence of mucus in the cystic cavity, consisting mainly of mucin. This review examines in detail the role of mucins in the pathogenesis and therapy of mucinous ovarian carcinoma in the context of the formation of chemoresistance and a possible point for targeted therapy.

Keywords: mucin, carcinogenesis, mucinous ovarian carcinoma, ovarian cancer**For citation:** Kedrova A.G., Greyan T.A. Mucins as a factor of carcinogenesis and a potential target for therapy of mucinous ovarian tumors. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):127–32. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-127-132>

Введение

Муцинозные опухоли яичников развиваются из эпителиальных клеток со специфическими биологическими характеристиками, включая наличие большого количества слизи во внутри- и/или внеклеточном

микрочужении. Такая слизь представляет собой гликопротеин, состоящий в основном из муцинов, причем в муцинозной карциноме яичников (МКЯ) преобладают кислые муцины (сульфат муцина). Муцины представляют собой класс гликопротеинов с большой

молекулярной массой, характеризующихся высоким О-гликозилированием и непрерывными повторяющимися пептидными последовательностями. Они широко распространены в организме человека и выполняют разнообразные функции. Муцины подразделяются на 2 типа в зависимости от их формы и функций: секретируемые и мембраносвязанные. Секретируемые муцины представляют собой гелеобразующие муцины, обнаруживаемые на слизистой оболочке или поверхности клеток и состоящие из MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 и MUC19, тогда как мембраносвязанные муцины находятся на поверхностном слое эпителиальных клеток. В настоящее время MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20, MUC21 и MUC22 описаны в трансмембранной форме.

Роль муцинов в онкогенезе муцинозных опухолей яичников

Во время онкогенеза муцины тесно связаны с биологическим поведением опухолевых клеток и передачей сигналов [1]. MUC1, первый идентифицированный муцин, был обнаружен в опухолевых клетках и демонстрирует повышенную экспрессию, аномальное гликозилирование и неполярное распределение. MUC1 регулирует пролиферацию опухолевых клеток, эпителиально-мезенхимальный переход и эпигенетику, являясь жизненно важным регулятором опухоли. Был продемонстрирован терапевтический и диагностический потенциал MUC1 в опухолях яичников [2]. Уровень MUC1 повышен в тканях эпителиальных карцином яичников по сравнению с соседними тканями и положительно коррелирует со стадией опухоли. Его идентификация помогает выявить прогрессирование заболевания у пациенток с раком яичников (РЯ) [3]. Положительная экспрессия MUC1, установленная с помощью иммуногистохимического исследования, обнаруживается и в тканях МКЯ [4].

MUC16 также хорошо известен как биомаркер РЯ. Сверхэкспрессия MUC16 связана с прогрессированием опухоли, метастазированием и неблагоприятным прогнозом, хотя точный механизм его участия в патогенезе заболевания неизвестен. MUC16 регулирует пролиферацию опухолевых клеток, опосредуя транспортер глюкозы 1 (GLUT1). MUC16 способствует поглощению глюкозы в клетках эпителиального РЯ, контролируя GLUT1 и увеличивая выработку гликогена и энергии, используемой опухолью для роста [5]. Кроме того, мезотелин, который является важнейшим регулятором в многоэтапном процессе диссеминации РЯ по брюшине [6], стимулируется MUC16 посредством связывания с мезотелиальными клетками, позволяя опухолевым клеткам прикрепляться к мезотелию [7].

Муцинозные карциномы яичников, в отличие от серозных, трансформируются от доброкачественных

до пограничных, а затем в злокачественные. Интенсивность и типы экспрессии муцина сильно различаются в зависимости от степени дифференцировки опухоли и могут использоваться для прогнозирования малигнизации заболевания. Большинство исследований показали, что экспрессия MUC2 увеличивается по мере трансформации доброкачественной опухоли в пограничную, а затем в злокачественную МКЯ. Считается, что MUC2 способствует развитию первичных МКЯ. Этот маркер может стать полезным индикатором клинических исходов муцинозных опухолей яичника [8–10].

В то же время высокая экспрессия MUC5AC характерна как для доброкачественных, так и для злокачественных муцинозных опухолей яичников вне зависимости от степени их дифференцировки и уровня малигнизации [11].

Еще один муцин, которому уделяется повышенное внимание при муцинозных опухолях яичников, — MUC6. Уровень экспрессии MUC6 парадоксально снижается с увеличением степени злокачественности опухоли [10]. Слабая экспрессия MUC6 тесно связана с развитием муцинозных опухолей [5]. Также была доказана связь положительной экспрессии MUC13 с развитием МКЯ [12].

Таким образом, муцины играют важную роль в возникновении и прогрессировании опухолей. Их экспрессия в МКЯ может быть связана со степенью злокачественности, стадией опухоли и, в конечном итоге, с ее прогнозом. Однако во всех статьях, включенных в настоящий обзор, описаны ретроспективные исследования, в которых в основном использовалось иммуногистохимическое окрашивание для сравнения уровней экспрессии муцина. За исключением MUC16, другие муцины редко используются для диагностики муцинозных опухолей яичников в клинической практике. Очевидно, что для изучения связи между муцинами и прогнозом МКЯ необходимы дальнейшие фундаментальные и проспективные исследования. В настоящее время интересной представляется гипотеза, что MUC2, MUC5AC, MUC6 и MUC13, по-видимому, более тесно связаны с заболеваемостью и развитием МКЯ, чем остальные муцины. На ранних стадиях МКЯ MUC2 и MUC13 могут служить перспективными биомаркерами для оценки риска прогрессирования муцинозной карциномы.

Муцины как фактор рефрактерности к химиотерапии муцинозных карцином яичников

Химиорезистентность является общей чертой МКЯ, в развитии которой большой вклад принадлежит муцинам. Так, например, сверхэкспрессированные муциновые гликопротеины, такие как MUC1, MUC4 и MUC16, связаны с устойчивостью к апоптозу,

химиотерапии и лучевой терапии при многих злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения [9]. Также известно, что карбокси-концевой MUC16 ингибирует TRAIL-индуцированный апоптоз и снижает чувствительность злокачественных клеток к цисплатину [13, 14].

Вероятно, следующие механизмы объясняют роль муцинов в формировании резистентности к химиотерапии:

- 1) муцины представляют собой гликопротеины с большим количеством кластеризованных О-гликанов. MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6 имеют схожую организацию доменов и структурные особенности. Свернутые N- и C-концевые домены облегчают образование дисульфид-опосредованных полимеров. Каркасами для добавления О-связанных гликанов являются центральные повторяющиеся области, богатые пролином, треонином и серином (PTS). Основные слизеобразующие муцины содержат множество копий свернутого кальций-связывающего домена, известного как CysD, встроенного в PTS-области. Разнообразные структурные элементы слизеобразующих муцинов способствуют формированию защитных слизистых барьеров, блокирующих доступ терапевтических агентов к клеткам [15];
- 2) цитотоксическая терапия индуцирует апоптоз, а устойчивость к запрограммированной гибели клеток вносит значительный вклад в устойчивость к химиотерапии. Экспрессия муцина может снизить чувствительность раковых клеток к генотоксичным препаратам путем ингибирования апоптотического эффекта в ответ на повреждение ДНК или физиологический стресс [16];
- 3) муцины влияют на лекарственный метаболизм. Регуляторы метаболизма опухолевых клеток способствуют повышению их чувствительности к химиотерапевтическим препаратам из группы аналогов и переносчиков нуклеозидов (например, к гемцитабину и 5-фторурацилу). MUC4 и hCNT1 потенциально могут стать новыми терапевтическими мишенями для улучшения объективного ответа опухоли на терапию гемцитабином. Изменения в метаболизме нуклеотидов ответственны за роль MUC4 в индукции устойчивости к гемцитабину, а MUC4, в свою очередь, отрицательно регулирует hCNT1 через сигнальный путь NF-κB [17];
- 4) муцины связаны с раковыми стволовыми клетками. Рецидив обычно вызван их способностью к самообновлению внутри опухоли. Сверхэкспрессия MUC4 значительно увеличивает долю CD133–370-положительных раковых стволовых клеток при РЯ [18];
- 5) эпителиально-мезенхимальный переход, характеризующийся потерей клеточной полярности, по-

давлением эпителиальных маркеров, таких как E-кадгерин и цитокератин 18, и активацией мезенхимальных маркеров, таких как виментин, N-кадгерин и матриксная металлопротеиназа 9 (ММР-9), связан с ростом опухоли, метастазированием и рецидивами. Описано, что муцины MUC1, MUC4 и MUC16 инициируют молекулярный процесс эпителиально-мезенхимального перехода [2].

MUC1 и MUC2 изучались как возможные терапевтические мишени для устойчивых к химиотерапии МКЯ [19, 20]. Данные муцины можно использовать в специализированных векторах для повышения чувствительности опухоли к химиотерапии. Химера MUC1/let-7i объединяет аптамер MUC1 с миРНК let-7i в линии клеток РЯ OVCAR-3, обращая вспять устойчивость к паклитакселу [21]. Аналогично устойчивость к паклитакселу преодолевается химерой MUC1/miR-29b [22]. Изучено расщепление поверхностной слизи при МКЯ и его влияние на эффективность химиотерапии. Жизнеспособность клеточной линии МКЯ OMC685 значительно ингибируется при обработке эндо-N-ацетилгалактозаминидазой резольвазой и паклитакселом по сравнению с теми образцами, которые обрабатывались только паклитакселом. Влияние паклитаксела на ингибирование пролиферации клеток значительно потенцировалось за счет разрушения физического защитного барьера на поверхности раковых клеток и разложения муцинов.

Таким образом, муцины играют важную роль в недостаточной эффективности химиотерапии при МКЯ и являются перспективными мишенями для преодоления резистентности МКЯ к лекарственному лечению [23].

Муцины и таргетная терапия муцинозных карцином яичников

Муцины являются многообещающими терапевтическими мишенями для таргетной терапии муцинозного РЯ. К сожалению, из-за редкости МКЯ проведение проспективных клинических исследований затруднено. В данном разделе мы суммировали результаты недавних клинических исследований, в которых мукопротеины использовались в качестве мишеней для лечения нескольких видов РЯ, включая распространенный и/или рецидивирующий муцинозный РЯ.

Гатипотузумаб, гуманизированное моноклональное антитело, распознает эпитоп, индуцированный углеводами опухолеассоциированного муцина 1 (ТА-MUC1), и высокоселективно связывает ТА-MUC1. В клинических исследованиях было обнаружено, что гатипотузумаб эффективен для лечения распространенного РЯ, но не для поддерживающего лечения РЯ [24–26].

CVac – дендритно-клеточная вакцина, нацеленная на гликопротеин MUC1. CVac продемонстрировала

некоторую эффективность при лечении распространенного РЯ в 2 клинических исследованиях II фазы [27, 28].

Ореговомаб, мышинное моноклональное антитело с высоким сродством к MUC16, стимулирует цитотоксический иммунный ответ хозяина против опухолевых клеток, экспрессирующих CA-125. Ореговомаб в сочетании с химиотерапией первой линии значительно повышает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациенток с распространенным РЯ [29–31]. Эти результаты легли в основу продолжающегося исследования III фазы FLORA-5 (NCT04498117), в котором оценивалось применение ореговомаба в сочетании с химиотерапией в неoadьювантном лечении и у пациенток с впервые диагностированным распространенным РЯ после оптимальной циторедуктивной операции [32].

В доклинических исследованиях и исследованиях фазы I/II было продемонстрировано, что абагомаб, моноклональное антитело, имитирующее MUC16, стимулирует опухолеспецифические иммунные реакции. Девять пациенток с МКЯ были включены в исследование III фазы, сравнивающее абаговомаб с плацебо в качестве поддерживающей терапии. Ни у одной пациентки не было отмечено повышения безрецидивной или общей выживаемости [33].

Открытие конъюгатов антитело — лекарственное средство дало надежду на многообещающие результаты для будущих клинических разработок при рецидивирующем РЯ, устойчивом к платине. Основываясь на идее иммунной биоконъюгации, конъюгаты антитело — лекарственное средство характеризуются избирательной доставкой цитотоксических препаратов к раковым клеткам, которые положительно экспрессируют различные антигены [34]. DMUC5754A и DMUC4064A содержат гуманизированные моноклональные антитела против MUC16, конъюгированные с монометилауристатином E — соединением, разрушающим микротрубочки. Оба препарата показали приемлемый профиль безопасности и признаки противоопухолевого эффекта при лечении платинорезистентного рецидивирующего РЯ [35, 36].

REGN 4018 — биспецифическое антитело, связывающее T-клетки, которое индуцирует активацию T-клеток и уничтожает опухолевые клетки, экспрессирующие MUC16 *in vitro*. Было показано, что он эффективен в ингибировании роста опухолей яичников. Также REGN 4018 в сочетании с антителом PD-1 (анти-запрограммированной гибели клеток 1) и анти-VEGF может быть более эффективным, чем в монорежиме [37, 38]. Исследование II фазы ViTEs-REGN-5668 (MUC16/CD28) по изучению эффективности и безопасности комбинированного лечения рецидивирующего РЯ моноклональными антителами REGN4018 и PD-1 в настоящее время продолжается (NCT04590326).

Технология клеток химерного антигенного рецептора T (CAR-T) показала преимущества при некоторых солидных опухолях в качестве нового вида иммунотерапии. В одном из исследований применялась терапия CAR-T, нацеленная на антиген MUC16, для успешного ингибирования на мышинной модели РЯ [39]. Было продемонстрировано, что CAR-T-клетки эффективно продлевают выживаемость мышей с опухолями OVCAR-3, что свидетельствует о потенциальной терапевтической эффективности. Обнаружено, что CAR-T-клетки с двойной мишенью в 2–4 раза более эффективны на животных моделях, чем одиночные CAR-T-клетки [40].

Несмотря на представленные выше данные, использование муцинов в качестве мишени для таргетной терапии у пациенток с РЯ в рутинной практике ограничено. Однако анализ результатов исследований может помочь клиницистам принимать обоснованные решения о лечении муцинозного РЯ в рамках терапии off-label. Интересно, что, по всей видимости, муцины будут более эффективны при таргетной терапии распространенных и предлеченных МКЯ, но не в качестве опции поддерживающей терапии пациенток с первичным РЯ. Одновременное воздействие на несколько опухолевых антигенов продемонстрировало многообещающие результаты при МКЯ, что может стать направлением для будущих исследований.

Заключение

Муцины, обычно экспрессируемые в МКЯ, имеют большое значение для онкогенеза и развития устойчивости к химио- и иммунотерапии. MUC2, MUC5AC, MUC6 и MUC13, по-видимому, более тесно связаны с возникновением и развитием МКЯ. Высокий уровень внутриклеточных муцинов характеризует первичную МКЯ. MUC1, MUC2 и MUC5AC доминируют при МКЯ и могут использоваться для дифференциальной диагностики первичных и метастатических муцинозных опухолей (например, при первичной локализации опухоли в желудочно-кишечном тракте). Также в представленном обзоре была проанализирована корреляция между муцинами и устойчивостью к химиотерапии при МКЯ. MUC1 и MUC16 являются потенциальными молекулярными мишенями для лечения РЯ. Из-за низкой распространенности МКЯ сложно проводить обширные проспективные рандомизированные исследования и внедрять их результаты в клиническую практику. Актуальные исследования муцинов в контексте таргетной терапии сосредоточены на карциномах яичников всех гистологических подтипов, а не только МКЯ. Очевидно, что необходимы дополнительные клинические исследования в будущем для изучения потенциала ингибиторов муцина в лечении МКЯ. При этом одновременное воздействие на несколько опухолевых антигенов представляется оптимальной терапевтической стратегией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Reynolds I.S., Fichtner M., McNamara D.A. et al. Mucin glycoproteins block apoptosis; promote invasion, proliferation, and migration; and cause chemoresistance through diverse pathways in epithelial cancers. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38:237–57. DOI: 10.1007/s10555-019-09781-w
- Xie L., Liu J., Wang H. The expression of mucin 1 in tumor cells and its research progress as a therapeutic target. *Oncology Progress* 2022;20(5):449–53. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.05.05.
- Li Y.R., Lin P. Expression and significance of MUC1 and BDNF in epithelial ovarian cancer. *Int J Lab Med* 2022;1:110–3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.023
- Hou R., Jiang L., Liu D. et al. Lewis(y) antigen promotes the progression of epithelial ovarian cancer by stimulating MUC1 expression. *Int J Mol Med* 2017;40(2):293–302. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3009
- Wang F., Zhang Q., Zhang H. et al. MUC16 promotes EOC proliferation by regulating GLUT1 expression. *J Cell Mol Med* 2021;25(6):3031–40. DOI: 10.1111/jcmm.16345
- Coelho R., Ricardo S., Amaral A.L. et al. Regulation of invasion and peritoneal dissemination of ovarian cancer by mesothelin manipulation. *Oncogenesis* 2020;9(6):61.
- Rump A., Morikawa Y., Tanaka M. et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem* 2004;279(10):9190–8.
- Albarracin C.T., Jafri J., Montag A.G. et al. Differential expression of MUC2 and MUC5AC mutin genes in primary ovarian and metastatic colonic carcinoma. *Hum Pathol* 2000;31(6):672–7. DOI: 10.1053/hupa.2000.6799
- Hirabayashi K., Yasuda M., Kajiwara H. et al. Alterations in mucin expression in ovarian mucinous tumors: Immunohistochemical analysis of MUC2, MUC5AC, MUC6, and CD10 expression. *Acta Histochem. Cytoc* 2008;41(2):15–21. DOI: 10.1267/ahc.08008
- Ohya A., Matoba H., Fujinaga Y., Nakayama J. Decreased gastric gland mucin-specific O-glycans are involved in the progression of ovarian primary mucinous tumours. *Acta Histochem Cytoc* 2021;54(4):115–22.
- Rico S.D., Schmalfeldt B., Müller V. et al. MUC5AC expression is linked to mucinous/endometrioid subtype, absence of nodal metastasis and mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *Pathol Res Pract* 2021;224:153533. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153533
- Chauhan S.C., Vannatta K., Ebeling M.C. et al. Expression and functions of transmembrane mucin MUC13 in ovarian cancer. *Cancer Res* 2009;69(3):765–74.
- Boivin M., Lane D., Piché A., Rancourt C. CA125 (MUC16) tumor antigen selectively modulates the sensitivity of ovarian cancer cells to genotoxic drug-induced apoptosis. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):407–13.
- Matte I., Lane D., Boivin M. et al. MUC16 mucin (CA125) attenuates TRAIL-induced apoptosis by decreasing TRAIL receptor R2 expression and increasing c-FLIP expression. *BMC Cancer* 2014;14(1):1–14.
- Fass D., Thornton D.J. Mucin networks: Dynamic structural assemblies controlling mucus function. *Curr Opin Struct Biol* 2023;79:102524. DOI: 10.1016/j.sbi.2022.102524
- Javitt G., Khmel'nitsky L., Albert L. et al. Assembly mechanism of mucin and von Willebrand factor polymers. *Cell* 2020;183:717–29. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.021
- Skrypek N., Duchêne B., Hebbar M. et al. The MUC4 mucin mediates gemcitabine resistance of human pancreatic cancer cells via the Concentrative Nucleoside Transporter family. *Oncogene* 2013;32(13):1714–23. DOI: 10.1038/onc.2012.179
- Ponnusamy M.P., Seshacharyulu P., Vaz A. et al. MUC4 stabilizes HER2 expression and maintains the cancer stem cell population in ovarian cancer cells. *J Ovarian Res* 2011;4(1):1–10. DOI: 10.1186/1757-2215-4-7
- Beatson R.E., Taylor-Papadimitriou J., Burchell J.M. MUC1 immunotherapy. *Immunotherapy* 2010;2(3):305–27.
- Tang C.K., Katsara M., Apostolopoulos V. Strategies used for MUC1 immunotherapy: Human clinical studies. *Expert Rev Vaccine* 2008;7(7):963–75. DOI: 10.1586/14760584.7.7.963
- Liu N., Zhou C., Zhao J., Chen Y. Reversal of paclitaxel resistance in epithelial ovarian carcinoma cells by a MUC1 aptamer-let-7i chimera. *Cancer Invest* 2012;30(8):577–82. DOI: 10.3109/07357907.2012.707265
- Dai F., Zhang Y., Zhu X. et al. The anti-chemoresistant effect and mechanism of MUC1 aptamer-miR-29b chimera in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):451–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.112
- Wu X., Kang Y., He Y. et al. Degradation of the surface mucus layer of mucinous ovarian cancer and its significance for the anti-cancer effect of Taxol. *Chinese J Pract Gynecol Obstet* 2008;7:526–8.
- Danielczyk A., Stahn R., Faulstich D. et al. PankoMab: A potent new generation anti-tumour MUC1 antibody. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55(11):1337–47.
- Fiedler W., DeDosso S., Cresta S. et al. A phase I study of PankoMab-GEX, a humanised glyco-optimised monoclonal antibody to a novel tumour-specific MUC1 glycopeptide epitope in patients with advanced carcinomas. *Eur J Cancer* 2016;63:55–63. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.003
- Ledermann J.A., Zurawski B., Raspagliesi F. et al. Maintenance therapy of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma with the anti-tumor-associated-mucin-1 antibody gatipotuzumab: Results from a double-blind, placebo-controlled, randomized, phase II study. *ESMO Open* 2022;7(1):100311. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100311
- Gray H.J., Gargosky S.E. Progression-free survival in ovarian cancer patients in second remission with mucin-1 autologous dendritic cell therapy. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):5504.
- Mitchell P.L., Quinn M.A., Grant P.T. et al. A phase 2, single-arm study of an autologous dendritic cell treatment against mucin 1 in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Immunother Cancer* 2014;2:1–9. DOI: 10.1186/2051-1426-2-16
- Berek J.S., Taylor P.T., Gordon A. et al. Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3507–16. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.016
- Braly P., Nicodemus C.F., Chu C. et al. The Immune adjuvant properties of front-line carboplatin-paclitaxel: A randomized phase 2 study of alternative schedules of intravenous oregovomab chemoimmunotherapy in advanced ovarian cancer. *J Immunother* 2009;32(1):54–65.
- Brewer M., Angioli R., Scambia G. et al. Front-line chemo-immunotherapy with carboplatin-paclitaxel using oregovomab indirect immunization in advanced ovarian cancer: A randomized phase II study. *Gynecol Oncol* 2020;156(3):523–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.024
- Secord A.A., Barroilhet L.M., Lim M.C. et al. FLORA-5/GOG3035: Frontline chemo-immunotherapy paclitaxel-carboplatin-oregovomab [PCO] versus chemotherapy (paclitaxel-carboplatin-placebo [PCP]) in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) – Phase III, double-blind, placebo-controlled, global, multinational study. *J Clin Oncol* 2022;40(16 Suppl):TPS5619.
- Sabbatini P., Harter P., Scambia G. et al. Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: A phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO-the MIMOSA study. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1554. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.4057
- El Bairi K., Al Jarroudi O., Afqir S. Revisiting antibody-drug conjugates and their predictive biomarkers in platinum-resistant ovarian cancer. *Semin Cancer Biol* 2021;77:42–55. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.031

35. Liu J.F., Moore K.N., Birrer M.J. et al. Phase I study of safety and pharmacokinetics of the anti-MUC16 antibody-drug conjugate DMUC5754A in patients with platinum-resistant ovarian cancer or unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016;27(11):2124–30. DOI: 10.1093/annonc/mdw401
36. Liu J., Burris H., Wang J.S. et al. An open-label phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of DMUC4064A in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2021;163(3):473–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.09.023
37. Crawford A., Haber L., Kelly M.P. et al. A Mucin 16 bispecific T cell-engaging antibody for the treatment of ovarian cancer. *Sci Transl Med* 2019;11(497):eaau7534.
38. Yeku O.O., Rao T.D., Laster I. et al. Bispecific T-cell engaging antibodies against MUC16 demonstrate efficacy against ovarian cancer in monotherapy and in combination with PD-1 and VEGF inhibition. *Front Immunol* 2021;12:663379. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663379.
39. Chekmasova A.A., Rao T.D., Nikhamin Y. et al. Successful eradication of established peritoneal ovarian tumors in SCID-Beige mice following adoptive transfer of T cells genetically targeted to the MUC16 antigen. *Clin Cancer Res* 2010;16(14):3594–606. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0192
40. Li T., Wang J. Therapeutic effect of dual CAR-T targeting PDL1 and MUC16 antigens on ovarian cancer cells in mice. *BMC Cancer* 2020;20:1–13. DOI: 10.1186/s12885-020-07180-x

Вклад авторов

А.Г. Кедрова, Т.А. Греян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

A.G. Kedrova, T.A. Greyan: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Т.А. Греян / T.A. Greyan: <https://orcid.org/0000-0003-4118-3002>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-133-138>

Хирургическое лечение рецидивного рака тела матки с абсцессом в области таза: клиническое наблюдение

А.С. Ямщикова¹, Б.Э. Ткаченко¹, Л.С. Мкртчян¹, В.А. Коротков¹, Л.И. Крикунова¹, В.Н. Шитарева¹, В.О. Рипп¹, О.Д. Рябцева², С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн³⁻⁵

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

²ФГБУЗ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер» Луганской народной республики; Россия, 291047 Луганск, ул. Краснодонская, 8;

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵Московский 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: Анастасия Сергеевна Ямщикова kolmykova1996@gmail.com

В работе представлен клинический случай больной раком тела матки Ia стадии, у которой на отдаленных сроках после специализированного лечения, проведенного согласно общепринятым стандартам, диагностировано прогрессирование основного заболевания с осложнением в виде абсцесса в области малого таза. Тактика лечебных мероприятий заключалась в радикальном хирургическом лечении, предполагающем санацию малого таза, разрезание абсцесса и последующее одномоментное выполнение полной циторедукции – резекции сигмовидной кишки, перевязки мочеточников, формирования одностольной колостомы, расширенной тазовой лимфаденэктомии. Важным условием реализации лечебного плана явился междисциплинарный подход с привлечением специалистов различного профиля с целью устранения онкологического процесса и возникших осложнений, что позволило достичь эффективности проведенных мероприятий.

Ключевые слова: рак тела матки, нижний сегмент матки, фактор прогноза, прогрессирование, абсцесс малого таза, хирургическое лечение, тазовая эвисцерация

Для цитирования: Ямщикова А.С., Ткаченко Б.Э., Мкртчян Л.С. и др. Хирургическое лечение рецидивного рака тела матки с абсцессом в области малого таза: клиническое наблюдение. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):133–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-133-138>

Surgical treatment of recurrent endometrial cancer with a pelvic abscess: a clinical case

A.S. Yamshchikova¹, B.E. Tkachenko¹, L.S. Mkrтчyan¹, V.A. Korotkov¹, L.I. Krikunova¹, V.N. Shitareva¹, V.O. Ripp¹, O.D. Ryabceva², S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin³⁻⁵

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., 249031 Obninsk, Russia;

²Lugansk Republican Clinical Oncology Dispensary, Lugansk People's Republic; 8 Krasnodonskaya St., Lugansk 291047, Russia;

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

⁴P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁵National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Anastasiya Sergeevna Yamshchikova kolmykova1996@gmail.com

The article presents a clinical case of a patient with stage IA endometrial cancer, who, at a later date following specialized treatment conducted according to established standards, was diagnosed with disease progression complicated by

an abscess in the pelvic area. The treatment strategy involved radical surgical intervention, which included pelvic sanitation, abscess resolution, and simultaneous complete cytoreduction – resection of the sigmoid colon, ureteral ligation, creation of a single-barrel colostomy, and extended pelvic lymphadenectomy. A key factor in implementing the treatment plan was an interdisciplinary approach involving specialists from various fields to address both the oncological process and the resulting complications, which led to the effectiveness of the procedures performed.

Keywords: uterine cancer, lower uterine segment, prognostic factor, progression, pelvic abscess, surgical treatment, pelvic evisceration

For citation: Yamshchikova A.S., Tkachenko B.E., Mkrtychyan L.S. et al. Surgical treatment of recurrent endometrial cancer with a pelvic abscess: a clinical case. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):133–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-133-138>

Согласно последним данным GLOBOCAN за 2022 г., в мире было зарегистрировано 420 368 новых случаев рака тела матки (РТМ), что делает его 6-м по распространенности видом рака среди женщин [1]. В мировом масштабе уровень заболеваемости РТМ составляет 8,4 случая на 100 тыс. женщин. Что касается смертности, в 2022 г. от РТМ умерло 97 723 женщины по всему миру, стандартизованный показатель смертности составил 1,7. В Российской Федерации (РФ) РТМ занимает 1-е место среди злокачественных новообразований женских половых органов: в 2023 г. было зарегистрировано 28 382 новых случая заболевания, что является одним из самых высоких показателей в мире. Смертность от РТМ в стране также значительно выше среднего мирового уровня – около 7600 новых случаев ежегодно, стандартизованный показатель в 2023 г. составил 18,77, несмотря на высокую частоту выявления начальных форм заболевания (I стадии по FIGO) – 72,6 % [2].

Согласно установленным стандартам, после морфологической верификации РТМ выполняется хирургическое вмешательство в объеме тотальной гистерэктомии с удалением придатков и, при необходимости, дополнением стадирующего этапа – биопсии сторожевых лимфатических узлов или системной лимфаденэктомии. В случае эндометриодной аденокарциномы, которая встречается у 70–80 % пациенток с РТМ и является наиболее благоприятным морфологическим типом опухоли по сравнению с серозной или светлоклеточной карциномой и карциносаркомой, проводится послеоперационная стратификация на основе факторов риска, которые существенно влияют на исход заболевания. К таким факторам относятся степень дифференцировки опухоли, глубина ее инвазии в миометрий, наличие лимфоваскулярной инвазии и метастазов в лимфатические узлы [3–5].

В последние годы значительное внимание уделяется исследованию различных факторов, влияющих на прогноз и результаты лечения РТМ. Так, новая молекулярно-генетическая классификация заболевания, обладающая высоким прогностическим значением, была включена в рекомендации ESGO/ESTRO/ESP

по ведению больных РТМ [6]. Однако при оценке риска прогрессирования эндометриодного РТМ I стадии и принятии решения о необходимости адъювантной лучевой терапии зачастую не учитывается такой потенциально неблагоприятный фактор, как опухолевое поражение нижнего сегмента (НС) матки [7]. Распространенность, связь с другими клинико-морфологическими факторами и прогностическое значение локализации опухоли в области НС матки для клинического исхода заболевания широко обсуждаются в литературе [8–10]. В многочисленных исследованиях была показана значимая связь опухолевого поражения НС матки с глубиной инвазии опухоли в миометрий и поражением серозной оболочки матки, наличием лимфовенозной инвазии и метастазов в тазовых и парааортальных лимфатических узлах [11–14]. Наши собственные данные показывают значимую ассоциативную связь ($p < 0,001$) поражения НС матки с глубиной инвазии опухоли $> 1/2$ толщины миометрия (pT1bN0M0), переходом опухоли на шейку матки с инвазией ее стромы (pT2N0M0), лимфоваскулярной инвазией. Причем поражение НС матки в 1,5 раза повышало вероятность наличия хотя бы 1 фактора промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания (инвазия $> 1/2$ толщины миометрия, G₂₋₃ и др.) и в 2 раза – вероятность наличия 2 и более факторов риска прогрессирования ($p < 0,00001$). У больных с локализацией опухоли в НС матки значимо снижаются показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости [8]. Результаты многомерного анализа указывают на прогностическую значимость данного фактора в увеличении риска рецидива и летального исхода [9] с уменьшением продолжительности жизни (в среднем 5,6 года по сравнению с 11,5 года у пациенток без поражения НС) и снижением времени без прогрессирования заболевания (4 года против 5,5 года) [10]. Рецидивы РТМ часто возникают в первые 2–3 года после завершения первичного лечения. Время возникновения рецидива и его локализация оказывают значительное влияние на прогноз заболевания. Например, более поздний рецидив (через 2 года и более) и его малая локализация (< 2 см) ассоциируются с лучшим

прогнозом и более высокой общей выживаемостью. Также стоит учитывать гистологические особенности опухоли и степень инвазии, которые могут служить предикторами благоприятного исхода лечения [15]. Таким образом, проведенные исследования демонстрируют перспективность применения данного фактора в качестве предиктора неблагоприятного клинического исхода РТМ, что может существенно изменить подходы к планированию адъювантной терапии и уменьшить число случаев рецидивирования заболевания.

При прогрессировании РТМ после радикального специализированного лечения, когда исчерпан потенциал лекарственной и/или лучевой терапии, возникает необходимость в использовании более агрессивных хирургических стратегий. Одним из наиболее радикальных методов является экзисцерация органов малого таза. Полное удаление опухолевых очагов и пораженных органов в области таза, реализуемое при данном подходе, может значительно улучшить клинический прогноз при рецидивирующих формах заболевания, однако требует тщательного отбора пациенток [16–18]. Анализ собственных данных за 15-летний период показал эффективность этой хирургической стратегии – экзисцерации органов малого таза – при рецидивирующем эндометриодном РТМ у 15 пациенток [16]. Средняя продолжительность жизни после хирургического вмешательства составила 22,7 мес. Выживаемость пациенток значимо зависела от степени дифференцировки опухоли и объема выполненной циторедукции. Так, лучшие результаты отмечены при умереннодифференцированной аденокарциноме по сравнению с низкодифференцированной формой рака (G_3) и полной циторедукции (удалении всех видимых опухолей), при которой средняя выживаемость увеличивалась до 32 мес.

Таким образом, индивидуальный подход с учетом максимального количества факторов прогноза может снизить вероятность прогрессирования РТМ, а при возникновении рецидивных форм заболевания тщательный отбор пациенток для проведения радикальной операции может явиться основой для успешной реализации агрессивной хирургической стратегии, особенно в случаях, когда другие методы лечения оказываются неэффективными.

Клинический случай

Пациентка Т., 67 лет. Диагноз: «C54.8 РТМ рT1aN0M0, Ia стадия. Хирургическое лечение 31.03.2020 (лапароскопическая экстирпация матки с придатками). Прогрессирование в сентябре 2021 г. (рецидивная опухоль культи влагалища с инвазией в мочевого пузырь, прямую кишку, метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов), рcT4N1M0. Лапароскопическая сигмостомия 21.09.2021, 6 циклов полихимиотерапии по схеме ТС. Стабилизация».

Из анамнеза: считает себя больной с 2020 г., когда впервые появились жалобы на кровянистые выделения из половых путей на фоне 17-летней постменопаузы. По месту жительства выполнено раздельное диагностическое выскабливание, гистологическое заключение: умереннодифференцированная аденокарцинома (G_2). Выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием, при котором в теле матки по передней стенке до области внутреннего зева визуализировалась опухолевая структура со средним магнитно-резонансным сигналом, истинным ограничением диффузии и замедленным накоплением контрастного препарата при сравнении с миометрием. Отмечено распространение процесса до 1/2 толщины стенки миометрия. Увеличенных лимфатических узлов в полости таза нет (рис. 1).



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза: T2-взвешенные изображения в сагиттальной (а) и корональной плоскости (б), постконтрастное T1-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жира в сагиттальной плоскости (в). Опухолевое поражение в области нижнего сегмента матки до внутреннего зева по передней стенке тела матки с инвазией до половины миометрия (стрелки)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs: T2-weighted images in the sagittal (a) and coronal planes (б), post-contrast T1-weighted image with fat signal suppression in the sagittal plane (в). Tumor lesion in the area of the lower segment of the uterus to the internal os along the anterior wall of the uterine body with invasion up to half of the myometrium (arrows)

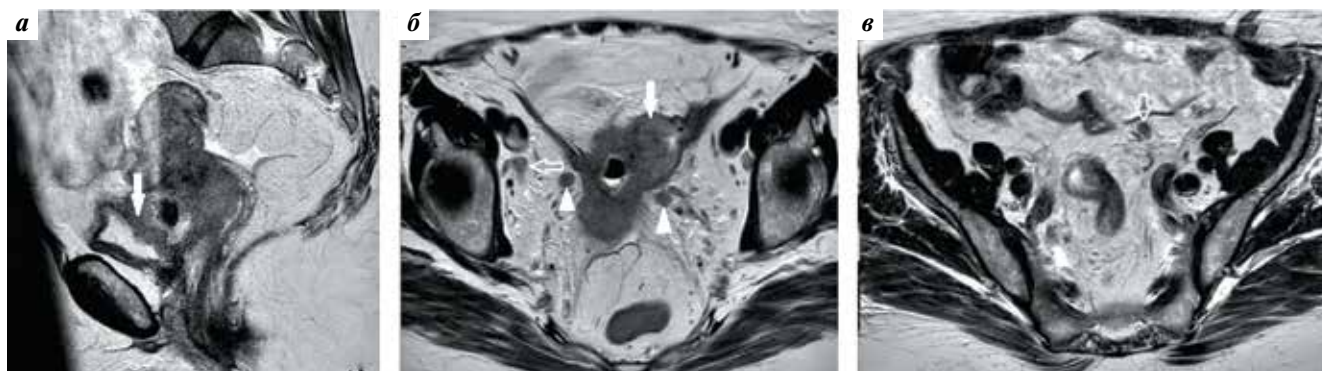


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза: T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости (а) и в аксиальной плоскости (б, в). Крупная рецидивная опухоль с инвазией мочевого пузыря (рис. 2, а; сплошная стрелка) и сигмовидной кишки (рис. 2, б; сплошная стрелка). Опухолевые депозиты в параметрии (рис. 2, б; треугольные стрелки). Пораженные лимфатические узлы у правой стенки таза и в брыжейке сигмовидной кишки (рис. 2, б, в; контурные стрелки)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs: T2-weighted images in the sagittal plane (a) and in the axial plane (б, в). Large recurrent tumor with invasion of the bladder (Fig. 2a; solid arrow) and sigmoid colon (Fig. 2б; solid arrow). Tumor deposits in the parametrium (Fig. 2б; triangular arrows). Affected lymph nodes at the right pelvic wall and in the mesentery of the sigmoid colon (Fig. 2б, в; contour arrows)

Пациентке проведено хирургическое лечение в объеме лапароскопической экстирпации матки с придатками. По данным гистологического исследования операционного материала выявлена эндометриодная умереннодифференцированная аденокарцинома (G_2) с глубиной инвазии в миометрий 5 мм ($< 1/2$ толщины миометрия) и распространением на НС матки (глубина инвазии 7 мм) без признаков лимфоваскулярной инвазии. Согласно клиническим рекомендациям [7], пациентка была отнесена к группе низкого риска прогрессирования заболевания, в связи с чем направлена под динамическое наблюдение по месту жительства.

В 2021 г. при обследовании у пациентки выявлено прогрессирование заболевания в виде метастазов в подвздошных лимфатических узлах, рецидивной опухоли культи влагалища с распространением на мочевой пузырь и прямую кишку. Онкологическим консилиумом по месту жительства пациентке рекомендовано хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической сигмостомии с последующим проведением 6 курсов полихимиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин 6 АУС (ТС) 1 день, 6 курсов с интервалом 21 день. Через 6 мес после окончания лекарственного лечения у больной появились жалобы на выделения мочи из половых путей, в связи с чем начато комплексное обследование.

При контрольной магнитно-резонансной томографии в центральных отделах таза определяется многоузловая инфильтративная рецидивная опухоль с центральной некротической полостью, исходящая из купола культи влагалища, инфильтрирующая стенку сигмовидной кишки, стенку мочевого пузыря и правый мочеточник, с формированием восходящей уретероэктазии на фоне опухолевого стеноза. В параметрии с обеих сторон опухолевые депозиты. В брыжейке сигмовидной кишки и у правой стенки таза определяются множественные увеличенные и структурно измененные лимфатические узлы (рис. 2).

Пациентке выполнена трепанбиопсия опухоли малого таза, по результатам гистологического исследования которой верифицирована умереннодифференцированная эндометриодная аденокарцинома (G_2). Проведен онкологический консилиум в составе мультидисциплинарной бригады, случай оценен как прогрессирование основного заболевания, принято решение о проведении хирургического лечения.

Выполнена операция в объеме полной экстирпации органов малого таза, резекции сигмовидной кишки, перевязки мочеточников, формирования одностольной колостомы, тазовой лимфаденэктомии (рис. 3).



Рис. 3. Вид малого таза после экстирпации органов малого таза
Fig. 3. View of the pelvis after evisceration of the pelvic organs

По данным гистологического исследования операционного материала (мочевой пузырь, влагалище, прямая кишка) опухоль микроскопически представлена умереннодифференцированной эндометриодной аденокарциномой с муцинозной метаплазией с обширными очагами некроза, фиброза и дистрофическими изменениями опухолевых клеток (лечебный патоморфоз I степени по Г.А. Лавниковой), с врастанием в стенку прямой кишки (во все слои) и мочевого пузыря. В 3 лимфатических узлах мезоректума, в том числе в апикальном, опухолевого роста не обнаружено. В 2 из 3 лимфатических узлов брыжейки метастазы опухоли аналогичного строения. Культя влагалища с очагами хронического воспаления в строме, опухолевого роста не обнаружено, края резекции интактны. В 2 из 18 удаленных лимфатических узлов метастазы опухоли аналогичного строения. В дальнейшем пациентке было проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме ТС. В настоящее время пациентка жива, без признаков прогрессирования заболевания, продолжительность безрецидивного периода составила 18 мес.

Таким образом, поражение НС матки может выступать в качестве независимого фактора, влияющего на клинический исход больных РТМ, особенно в отношении раннего эндометриодного РТМ низкого

риска прогрессирования. У данной группы больных с целью улучшения результатов лечения может быть целесообразным выполнение стадирующей операции с решением вопроса о проведении адъювантной лучевой терапии. Данный клинический случай подчеркивает важность индивидуального и многоэтапного подхода в лечении прогрессирующего РТМ, особенно в сочетании с осложнениями, такими как абсцесс малого таза. В подобных сложных ситуациях эвисцерация органов малого таза представляет собой эффективное решение, позволяющее не только устранить инфекционные очаги, но и существенно увеличить шансы на благоприятный исход заболевания. Использование таких радикальных методов лечения возможно только в рамках тесного сотрудничества между специалистами различных профилей, что позволяет выработать наиболее оптимальную тактику лечения для каждой пациентки. Наша работа демонстрирует, что комплексное хирургическое вмешательство, включающее санацию инфекционного очага и радикальное удаление пораженных опухолью органов, может значительно улучшить прогноз и повысить качество жизни пациенток, столкнувшихся с рецидивом заболевания после проведения специализированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. World Health Organization, 2023.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации. М.: Минздрав России, 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/460_3. Uterine body cancer and uterine sarcomas: Clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/460_3. (In Russ.).
4. Oaknin A., Bosse T.J., Creutzberg C.L. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860–77. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
5. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R. et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(2):181–209. DOI: 10.6004/jnccn.2023.000
6. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
7. Crosbie E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N. et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2022;399(10333):1412–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3
8. Lavie O., Uriev L., Gdalevich M. et al. The outcome of patients with stage I endometrial cancer involving the lower uterine segment. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1079–83. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01150.x
9. Kizer N.T., Gao F., Guntupalli S. et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1419–24. DOI: 10.1245/s10434-010-1454-9
10. Davidesko S., Meirovitz M., Shaco-Levy R. et al. The significance of lower uterine segment involvement in endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol* 2024;50(3):108007. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108007
11. Madom L.M., Brown A.K., Lui F. et al. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;107(1):75–8.
12. Doll K.M., Tseng J., Denslow S.A. et al. High-grade endometrial cancer: Revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol* 2014;132(1):44–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.10.023
13. Erkaya S., Öz M., Topçu H.O. et al. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? *Turk J Med Sci* 2017;47(1):300–6. DOI: 10.3906/sag-1602-137
14. Miyoshi A., Kanao S., Naoi H. et al. Investigation of the clinical features of lower uterine segment carcinoma: Association with advanced stage disease and indication of poorer prognosis. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:193–8. DOI: 10.1007/s00404-017-4576-5

15. Морхов К.Ю., Крейнина Ю.М., Покатаев И.А., Нечушкина В.М. Междисциплинарный подход к ведению пациенток при прогрессировании рака тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):87–96. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96
Morkhov K.Yu., Kreynina Yu.M., Pokataev I.A., Nechushkina V.M. Interdisciplinary approach to the management of patients with progression of uterine cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2022;18(1):87–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96
16. Fix N., Classen-von Spee S., Baransi S. et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer: A 15-year monocentric retrospective study. Cancers 2023;15(19):4725. DOI: 10.3390/cancers15194725
17. Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. Pelvic exenteration: Factors associated with major surgical morbidity and disease control. Gynecol Oncol 1996;62(3):356–61. DOI: 10.1006/gyno.1996.0242
18. Serban D., Stefan D.-C., Simion L. Pelvic exenteration in advanced, recurrent or synchronous cancers – last resort or therapeutic option? Diagnostics 2024;14(16):1707. DOI: 10.3390/diagnostics14161707

Вклад авторов

А.С. Ямщикова: проведение хирургического этапа исследования, проведение статистической обработки, написание статьи, периоперационное ведение;
Б.Э. Ткаченко: участие в разработке концепции статьи, проведение статистической обработки, написание статьи;
Л.С. Мкртчян: критическая оценка с внесением ценного интеллектуального содержания;
В.А. Коротков: проведение хирургического этапа исследования;
О.Д. Рябцева, В.Н. Шитарева: редактирование текста статьи;
В.О. Рипп: анализ данных магнитно-резонансной томографии, редактирование статьи на этапе подготовки публикации, подготовка иллюстративного материала;
Л.И. Крикунова: участие в разработке концепции статьи, редактирование текста статьи;
С.А. Иванов: разработка дизайна исследования, подбор методик, редактирование текста статьи на этапе подготовки к публикации;
А.Д. Каприн: разработка концепции статьи, проведение хирургического этапа исследования, подбор методик, финальное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Yamshchikova: conducting the surgical stage of the study, conducting statistical processing, writing the article, perioperative management;
B.E. Tkachenko: participation in the development of the article concept, conducting statistical processing, writing the article;
L.S. Mkrтчyan: critical assessment with the introduction of valuable intellectual content;
V.A. Korotkov: conducting the surgical stage of the study;
O.D. Ryabtseva, V.N. Shitareva: editing the article;
V.O. Ripp: analysis of magnetic resonance imaging data, editing the article at the stage of publication preparation, preparation of illustrative material;
L.I. Krikunova: participation in the development of the article concept, editing the article;
S.A. Ivanov: development of the study design, selection of methods, editing the article at the stage of preparation for publication;
A.D. Kaprin: development of the article concept, conducting the surgical stage of the study, selection of methods, final editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ямщикова / A.S. Yamshchikova: <https://orcid.org/0009-0000-3393-8191>
Б.Э. Ткаченко / B.E. Tkachenko: <https://orcid.org/0009-0008-4434-3079>
Л.С. Мкртчян / L.S. Mkrтчyan: <https://orcid.org/0000-0002-5027-5331>
В.А. Коротков / V.A. Korotkov: <https://orcid.org/0000-0001-7919-9750>
Л.И. Крикунова / L.I. Krikunova: <https://orcid.org/0000-0003-1842-156X>
В.Н. Шитарева / V.N. Shitareva: <https://orcid.org/0000-0002-0031-0354>
В.О. Рипп / V.O. Ripp: <https://orcid.org/0000-0001-8970-4212>
О.Д. Рябцева / O.D. Ryabtseva: <https://orcid.org/0009-0004-0716-6780>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 07.10.2024. **Принята к публикации:** 21.11.2024. **Опубликована онлайн:** 27.12.2024.
Article submitted: 07.10.2024. **Accepted for publication:** 21.11.2024. **Published online:** 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-139-147>

Эмбриональное наследие: уникальный случай опухоли из клеток вольфова протока у 75-летней пациентки. Современные подходы к морфологической диагностике

А.Б. Виллерт¹, О.А. Бондырева¹, С.В. Вторушин^{1, 2}, Л.А. Коломиец^{1, 2}, М.О. Очиров¹, А.А. Мальцева¹, С.А. Виллерт²

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634009 Томск, ул. Московский тракт, 2

Контакты: Алиса Борисовна Виллерт avillert@yandex.ru

Опухоль из клеток вольфова (мезонефрального) протока – крайне редкое и малоизученное новообразование с неоднозначным потенциалом злокачественности. Иммуногистохимическая диагностика данных опухолей важна для исключения другой патологии. Интерпретация прогноза неоднозначна. Четких стандартов хирургического или химиотерапевтического лечения не существует. Это связано с отсутствием достаточного количества наблюдений и клинических исследований. В статье представлено клиническое наблюдение опухоли из клеток вольфова протока, диагностированной у пациентки 75 лет, с обсуждением терминологических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Ключевые слова: опухоль из клеток вольфова протока, опухоль неясного злокачественного потенциала, патоморфология, иммуногистохимия

Для цитирования: Виллерт А.Б., Бондырева О.А., Вторушин С.В. и др. Эмбриональное наследие: уникальный случай опухоли из клеток вольфова протока у 75-летней пациентки. Современные подходы к морфологической диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):139–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-139-147>

Embryonic heritage: a unique case of Wolffian duct tumor in a 75-year-old female patient Modern approaches to morphological diagnostics

A.B. Villert¹, O.A. Bondyreva¹, S.V. Vtorushin^{1, 2}, L.A. Kolomiets^{1, 2}, M.O. Ochirov¹, A.A. Maltseva¹, S.A. Villert²

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

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

Contacts: Alisa Borisovna Villert avillert@yandex.ru

Female adnexal tumor of Wolffian origin is an extremely rare and poorly studied tumor arising from remnants of Wolffian (mesonephric) duct and having an ambiguous malignancy potential. Immunohistochemical diagnostics of these tumors is important to exclude other pathologies. Interpretation of the prognosis is ambiguous. There are no clear standards for surgical or chemotherapeutic treatment. This is due to the lack of a sufficient number of observations and clinical studies. The article presents a clinical case of Wolffian duct tumor diagnosed in a 75-year-old patient, with a discussion of the terminological, morphological, immunohistochemical and molecular genetic features of the tumor.

Keywords: female adnexal tumor of Wolffian origin, tumor of uncertain malignant potential, pathology, immunohistochemistry

For citation: Villert A. B., Bondyeva O. A., Vtorushin S. V. et al. Embryonic heritage: a unique case of Wolffian duct tumor in a 75-year-old female patient. Modern approaches to morphological diagnostics. Opuhohli zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):139–47. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-139-147>

Опухоль из клеток вольфова протока (female adnexial tumors of Wolffian origin, FATWO) – редко встречающееся новообразование, развивающееся из остатков мезонефрального протока. В литературе описано ограниченное число наблюдений данной опухоли [1–5]. Согласно данным литературы, эти опухоли обычно выглядят как доброкачественные опухоли яичников. Согласно классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения, они считаются опухолями с низким потенциалом злокачественности [6–10]. Однако отмечены и случаи рецидивов [5, 10–13], в основном путем метастазирования в печень и легкие [14], и описано максимально от 9 до 15 случаев злокачественных FATWO [15–18].

Происхождение и локализация. Во время развития эмбриона млекопитающего как у особей XX, так и у особей XY формируются 2 пары половых протоков: вольфовы (мезонефральные) и мюллеровы (парамезонефральные) протоки, внутри мезонефросов, прилегающих к дифференцирующимся гонадам [19, 20]. Вольфов проток (*ductus wolffii*, или *ductus mesonephricus*) развивается из промежуточной мезодермы в краниокаудальной последовательности. Клетки в процессе спецификации и миграции образуют эпителиальную трубку, при этом эпителий способствует формированию мезонефральных канальцев из рядом расположенной мезенхимы. Экспрессия многочисленных факторов транскрипции определяет правильность миграции и формирования трубки и протоков [21, 22]. Проток назван в честь немецкого физиолога и эмбриолога Каспара Фридриха Вольфа, собственно открывшего вольфово тело (синонимы: мезонефрий, первичная почка) и проток в нем в 1759 г.

Вольфовы протоки со связанной с ними мезенхимой могут дифференцироваться в мужские половые органы, придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. Мюллеровы протоки со связанной с ними мезенхимой могут дифференцироваться в женские половые органы, яйцеводы/маточные трубы, матку, шейку матки и верхнюю часть влагалища. Поскольку эти структуры встречаются вместе у обоих полов, у каждой особи есть потенциал для развития как мужских, так и женских органов репродуктивного тракта независимо от своего генетического пола во время раннего эмбрионального развития. Однако только одна пара половых протоков будет дифференцироваться, в то время как другая пара – дегенерировать по мере развития. У самцов дифференцируются вольфовы протоки, тогда как мюллеровы протоки будут подвер-

гаться регрессу под действием антимюллерова гормона, секретируемого клетками Сертоли яичек плода. У самок мюллеровы протоки дифференцируются в яйцеводы, матку и верхнюю часть влагалища, а вольфовы протоки будут устранены из-за недостатка тестостерона [23].

Половой диморфизм репродуктивной системы является критическим этапом эмбриогенеза. Эмбрион до половой дифференциации обладает как женскими, так и мужскими предшественниками половых путей, парными мюллеровыми (парамезонефральными) и вольфовыми (мезонефральными) протоками. Пол гонад определяется в конце 7-й недели беременности, в то время как другие части репродуктивного тракта все еще остаются бипотенциальными. Вольфовы и мюллеровы протоки появляются на 25–30-й и 40–48-й день беременности соответственно. У плода мужского пола мюллеровы протоки регрессируют на сроке около 8,5 нед беременности под влиянием антимюллерова гормона, а затем следует дифференциация вольфовых протоков с образованием придатков яичек, семявыносящих протоков, семенных пузырьков и семявыбрасывающих протоков – процесс, который провоцируется тестостероном и завершается к 12-й неделе беременности. У плодов женского пола вольфовы протоки регрессируют примерно на 75-й день из-за отсутствия тестостерона, тогда как мюллеровы протоки формируют маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища. Шейка матки становится узнаваемой на этой стадии, а матка идентифицируется к 9-й неделе беременности [23].

Таким образом, в ходе нормального эмбрионального развития вольфовы, или парные мезонефральные, протоки формируют репродуктивные органы у мужчин и дегенерируют у женщин. Остатки системы вольфовых протоков у женщин могут сохраняться в мезовариуме, широкой связке и боковой стенке шейки матки или влагалища и давать начало *rete ovarii*, пареофорону и гартнерову протоку. С наступлением половой зрелости эти остатки могут удлиняться и растягиваться прозрачным жидкостным содержимым. Хотя из-за объема жидкости их размер может достигать 30 см, они обычно безболезненны из-за своего расположения вне мюллеровых и яичниковых структур. Их можно обнаружить случайно или в клинических ситуациях, связанных с перекрутом придатков.

Опухоль из клеток вольфова протока – редкое малоизученное новообразование, которое, как правило, определяется в широкой связке матки, фаллопиевых трубах, мезосальпинксе и яичнике. Гораздо реже оно

локализуется в шейке матки, верхней трети влагалища, матке, аппендиксе, забрюшинном пространстве. Также считается, что эта опухоль всегда односторонняя, т. е. никогда не поражает противоположные придатки матки. FATWO верифицируется только при тщательном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании вышеперечисленных органов, которые были удалены по поводу выявления в них опухоли по данным лучевых методов диагностики (ультразвукового исследования, магнитно-резонансной и мультиспиральной компьютерной томографии и т. д.).

По данным разных авторов, всего в литературе описано около 140 случаев данного заболевания, из них, по данным PubMed, за период с 1992 по 2018 г. зарегистрировано всего 25 наблюдений злокачественного характера [3, 14, 23–30], за период с 2019 по 2024 г. – еще 48 наблюдений [5, 13, 17, 31–39]. Возраст больных варьирует от 15 до 87 лет.

Терминологические аспекты. В отношении FATWO в литературе ранее использовалось несколько терминов: «опухоль вольфовых придатков», «вольfoва аденома» и «ретиформная вольfoва аденома». В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения в своей классификации опухолей женской репродуктивной системы предложила название «опухоль из клеток вольfoва протока» [40].

Интересно, что впервые информация об опухоли мезонефрального происхождения появилась в мировой литературе в «Американском журнале акушерства и гинекологии» (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*) в 1954 г. E. Novak и соавт. опубликовали собственное наблюдение в статье под названием “Probable mesonephric origin of certain female genital tumors” [41]. С этого момента название опухоли сохранилось в англоязычной литературе как “female adnexial tumor of probable Wolffian origin”, что при дословном переводе означает «опухоль придатков матки предположительно вольfoва происхождения у женщин».

Источники литературы немногочисленны, однако демонстрируют многообразие клинических форм, течения, подходов к лечению и исходов FATWO [42–51].

Морфологическая диагностика и иммуногистохимические характеристики. Микроскопическая картина FATWO характеризуется крибриформными, тубулярными, кистозными солидными трабекулярными и диффузным паттернами роста. В просвете железистых структур часто присутствует скопление эозинофильного секрета. Обычно преобладает 1 паттерн, но в опухоли могут сосуществовать несколько архитектурных паттернов [52]. Строма опухоли фиброзная и широко варьирует от скудной до широких гиалинизированных фокусов. Клетки столбчатые или кубовидные, плоские или гвоздевидные, могут иметь скудную прозрачную цитоплазму, крупные цитоплазматические вакуоли и формы, похожие на перстневидные

клетки [53]. Ядра клеток однородные, круглые или овальные, с бледным, равномерно распределенным хроматином; могут иметь ядерные бороздки. Ядерная атипия от легкой до умеренной. Митотическая активность обычно низкая (до 1/10–3/10 полей зрения при большом увеличении). Предполагалось, что злокачественные опухоли представляют собой недифференцированную карциному с высокой клеточностью, плеоморфными ядрами или увеличенным числом митозов (до 16/10 полей зрения при большом увеличении), однако недавний обзор литературы по опухолям, классифицированным как злокачественные FATWO, показал, что многие из них представляют собой опухоль придатков STK11 или эндометриоидную карциному с необычными признаками [54].

Иммуногистохимический профиль весьма вариабелен и характеризуется экспрессией мультицитокератина (AE1/AE3, CAM5.2), CK7, CK19. Клетки часто экспрессируют CD10 (50–100 %), вариабельно и неоднородно может наблюдаться окрашивание к кальретинину, ингибину, Melan-A, CD99, WT1, ER, PR, рецепторам андрогенов, GATA3 (в большинстве случаев отрицательно), CD117 (KIT), виментину, SMA (в веретеновидном компоненте). При этом в большинстве случаев опухоль отрицательна к PAX8, EMA CK20, CEA, TTF1, SF1 [17, 33, 55, 56].

При гистологическом исследовании патологу приходится дифференцировать FATWO с рядом других новообразований женской репродуктивной системы. Следует отметить, что дифференциально-диагностические варианты включают широкий спектр гинекологических опухолей. Эндометриоидная аденокарцинома может иметь схожую железистую структуру, но обычно демонстрирует более выраженную клеточную атипию и экспрессирует эстрогеновые и прогестероновые рецепторы и PAX8. Светлоклеточная карцинома яичника характеризуется наличием клеток с прозрачной светлой цитоплазмой и часто демонстрирует экспрессию HNF-1 β . Опухоль из клеток Сертоли–Лейдига также может иметь тубулярные структуры, но обычно содержит клетки Лейдига и часто ассоциирована с мутациями *DICER1*. Мезонефральная (вольfoва) аденокарцинома шейки матки имеет схожее происхождение, но обычно локализуется в шейке матки и часто содержит мутации *KRAS*. Низкодифференцированная серозная карцинома обычно демонстрирует более выраженную клеточную атипию, и экспрессирует WT1 и имеет мутантный тип экспрессии p53. Метастатическая аденокарцинома, особенно из желудочно-кишечного тракта или молочной железы, может иметь схожую морфологию. Гранулезоклеточная опухоль может иметь трабекулярный или тубулярный паттерн роста, но обычно экспрессирует ингибин и кальретинин. Первичный овариальный карциноид также может иметь схожую трабекулярную структуру, но клетки

опухоли ярко экспрессируют нейроэндокринные маркеры. Аденоматоидная опухоль также имеет схожее строение, но обычно демонстрирует более выраженный тубулярный паттерн и ярко экспрессирует мезотелиальные маркеры.

Для точной дифференциальной диагностики патологии необходимо учитывать не только морфологические особенности, но и локализацию опухоли, клинические данные, а также проводить иммуногистохимическое исследование. Комплексный подход позволяет правильно идентифицировать FATWO и отличить ее от других новообразований со схожей морфологией.

Молекулярно-генетические характеристики. Молекулярно-генетические характеристики FATWO остаются недостаточно изученными. Имеются единичные исследования, посвященные изучению мутационного статуса генов при этом виде опухолей. Так J. Mirković и соавт. в 2018 г. на основании исследования панели из 300 генов на примере 7 наблюдений попытались найти различия между FATWO и другими новообразованиями, используя массивное параллельное секвенирование генома [17]. Было выявлено, что FATWO характеризуются низкой мутационной нагрузкой, отсутствием мутаций *KRAS/NRAS* (характерных для мезонефральной карциномы), отсутствием мутаций *DICER1* (характерных для опухоли из клеток Сертоли–Лейдига), отсутствием мутаций *PTEN*, *PIK3CA* и *CTNNB1* (характерных для эндометриоидной карциномы), но присутствием частых мутаций *KMT2D*, биологическое значение которых пока не определено. В другом исследовании на основании секвенирования генома 3 пациенток А. Cossu и соавт. [56] продемонстрировали присутствие миссенс-мутаций в различных генах, принадлежащих к различным молекулярным путям: мутации *CTNNB1* и *MET* для первого случая, *PIK3CA* — для второго, *BRAF* и *CDKN2A* — для третьего. Кроме того, были выявлены абберации в генах *KDR* и *TP53* с неизвестным функциональным действием на белок. Не было обнаружено постоянной привязанности каких-либо мутаций для всех 3 случаев.

Изучение мутационного профиля FATWO позволит обогатить знания об этой редкой патологии, что может способствовать как улучшению диагностических алгоритмов, так и формированию обоснованных терапевтических подходов.

Лечение. В настоящее время ввиду крайне редкой встречаемости FATWO практические рекомендации в отношении оптимального объема хирургического лечения и адъювантной терапии при этой патологии не разработаны. Несмотря на довольно низкую степень злокачественности FATWO, возможны рецидивы заболевания: как местные (при недостаточно радикальной операции), так и отдаленные — в легкие, печень и другие органы. Ведущим методом лечения пациенток с FATWO остается хирургический. Объем операции,

согласно описанным в литературе наблюдениям, должен соответствовать таковому при классическом раке яичников или маточной трубы, т. е. это экстирпация матки с придатками и большого сальника. Лекарственная противоопухолевая терапия может применяться при прогрессировании (диссеминации) процесса.

Приводим клиническое наблюдение пациентки с FATWO.

Клинический случай

Пациентка Я., 75 лет, впервые обратилась в Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра в декабре 2022 г. с жалобами на боли в пояснице в течение длительного времени. Отметила появление кровянистых выделений из половых путей, появившихся после физической нагрузки. В декабре 2022 г. пациентке были выполнены гистерорезектоскопия, биопсия эндометрия, полипэктомия. Гистологически диагностирован железисто-фиброзный полип эндометрия. Пациентка динамически наблюдалась. В декабре 2023 г. отметила усиление болевого синдрома, появление мажущих кровянистых выделений из половых путей. Ультрасонография органов малого таза: признаки интрамурально-субсерозного узла по левому ребру матки (рост в сравнении с данными 2022 г. — с 53 × 32 до 78 × 66 мм). Повторно в марте 2024 г. пациентке были выполнены гистерорезектоскопия, полипэктомия, биопсия эндометрия, раздельное диагностическое выскабливание. Гистологическое исследование: железисто-фиброзный полип эндометрия, эндометрий с признаками железистой гиперплазии. С учетом рецидивирующего полипоза эндометрия и возраста больной в апреле 2024 г. пациентке была выполнена видеоскопическая экстирпация матки с придатками.

Интраоперационно переднематочное пространство прикрыто узлом диаметром 7 см, ревизия позадиматочного пространства затруднена из-за спаечного процесса, матка дистопирована вправо, вколочена, не мобильна, справа несмещаемый, спаянный с ней узел, выполняющий параметров. В малом тазу следы жидкости. Жидкость отправлена на экспресс-цитологическое исследование. Заключение: клетки мезотелия. Выполнен адгезиолизис, установлен маточный манипулятор Clermont–Ferrand. Пресечены круглые маточные связки с обеих сторон, вскрыто брюшинное пространство. Выполнена поэтапная мобилизация матки и узлового новообразования, макроскопический вид которого интраоперационно не вызывал сомнений в его принадлежности к узлу миоматозного происхождения. Во время операции узел отделен от матки с пересечением невыраженной хирургической ножки. Выполнена кольпотомия на уровне свода влагалища. Макропрепарат представлен на рис. 1.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

При плановом патоморфологическом исследовании в теле и зоне перешейка матки определялись

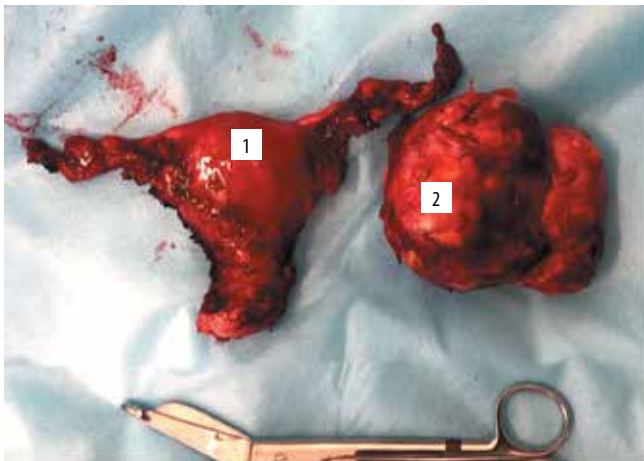


Рис. 1. Макропрепарат. Опухоль представлена плотным узловым новообразованием неправильной формы: 1 – удаленная матка; 2 – опухолевый узел

Fig. 1. Macroscopic specimen overview: the tumor is represented by a dense nodular neoplasm of irregular shape: 1 – removed uterus; 2 – tumor node

интрамуральные узлы малых размеров (0,5 и 0,6 см), представленные хаотично переплетающимися пучками гладкомышечных клеток без признаков атипии. Эндометрий с низким функциональным слоем, наличием трубчатых желез индифферентного типа и желез с признаками слабовыраженной пролиферативной активности, с кистозным расширением просвета некоторых из них. Покровный многослойный плоский эпителий экзо- и эндоцервикса без признаков атипии. Цервикальные железы обычного гистологического строения. В толще шейки матки единичные мелкие ретенционные кисты. В маточных трубах выраженные фибротические изменения и атрофия слизистой оболочки в сочетании с ретенционным расширением просвета обеих маточных труб. Перитубарно слева определяются парамезонефральные микрокисты. Опухолевый узел представлен компактно расположенными железистыми структурами с узелковой архитектурой. Железистые структуры различной формы и величины (от мелких трубчатых с фокусами дисконкомплексации до разветвленных с узким и широким просветом, сложного строения, с участками кривозного строения). В части трубчатых желез определяется эозинофильный люминальный секрет. Эпителий опухолевых желез цилиндрический или кубовидный, со светлой эозинофильной цитоплазмой; ядра незначительно укрупнены, слабо и умеренно полиморфны, со светлым мелко- и грубодисперсным хроматином и наличием 1 ядрышка. В единичных железах обнаруживаются скопления детрита с обломками ядер нейтрофилов. Митотическая активность низкая (до 1–2 митозов в 10 полях зрения при увеличении 400, диаметр поля зрения – 0,57). Фиброзная строма опухоли в виде узких и широких прослоек с фокальной, слабовыраженной лимфоидной инфильтрацией, мелкими участками гиалиноза. Гистологическая картина опухоли представлена на рис. 2, 3.

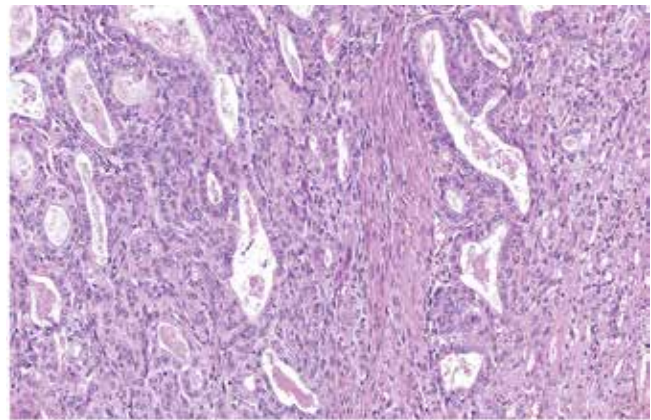


Рис. 2. Мелкие, тесно расположенные железистые тубулярные структуры, разделенные небольшим количеством стромы. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 2. Small, closely spaced glandular tubular structures separated by a small amount of stroma. Hematoxylin and eosin staining, ×100

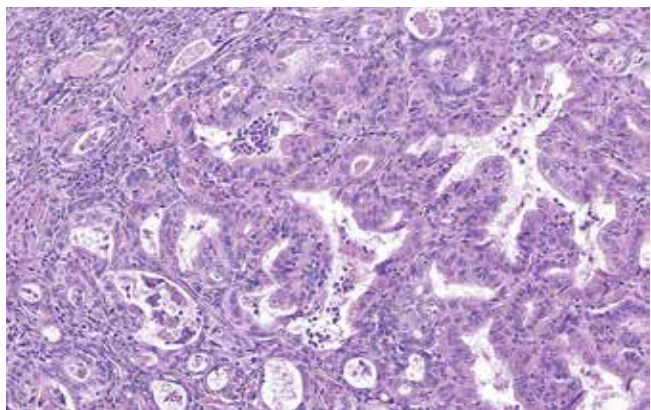


Рис. 3. Опухолевые железистые структуры различной архитектуры. Эпителий опухолевых желез цилиндрический или кубовидный, со светлой эозинофильной цитоплазмой, ядра незначительно укрупнены, слабо и умеренно полиморфны, со светлым мелко- и грубодисперсным хроматином и наличием 1 ядрышка. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 3. Tumor glandular structures of various architecture. The epithelium of the tumor glands is cylindrical or cuboidal, with light eosinophilic cytoplasm, the nuclei are slightly enlarged, moderately polymorphic, with light finely and coarsely dispersed chromatin and the presence of one nucleolus. Hematoxylin and eosin staining, ×200

Для уточнения гистологического типа новообразования было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием иммуностейнера Leica Bond Max и Ventana BenchMark Ultra. По результатам исследования в опухолевых клетках отмечались яркая мембранная экспрессия CK7 (клон RN7, Leica), CK19 (клон b170, Leica), яркое, преимущественно апикальное окрашивание с антителами к CD10 (клон 56C6, Leica), блоковая экспрессия P16 (клон E6H4, Roche Diagnostics), в небольшом количестве опухолевых клеток – окрашивание CA-19-9 (клон C24, Leica), HBME-1 (клон HBME-1, Leica); отмечался «дикий» тип экспрессии P53 (клон DO-7, Leica).

При этом в опухоли отсутствовала экспрессия PAX8 (Polyclonal, Cell Marque), GATA-3 (клон L50–823, Cell Marque), эстрогеновых рецепторов (клон 6F11, Leica), TTF1 (клон SPT24, Leica), раково-эмбрионального антигена (клон П-7, Dako), SATB-2 (клон EP281, Cell Marque), CDX2 (клон EPR2764Y, Cell Marque), гена опухоли Вильмса (клон WT49, Leica), SOX-2 (клон SP76, Cell Marque), GPC3 (клон IG12, Cell Marque). В стромальных клетках отмечалось очаговое положительное окрашивание с антителами к кальретинину (клон CAL6, Leica), ингибину альфа (клон R1, Cell Marque). Индекс пролиферативной активности (Ki-67) низкий, <1 % (клон SP6, Cell Marque). Результаты иммуногистохимического исследования опухоли представлены на рис. 4–8.

Кроме того, для исключения опухолей других локализаций и вторичного (метастатического) характера пациентке было выполнено дополнительное комплексное

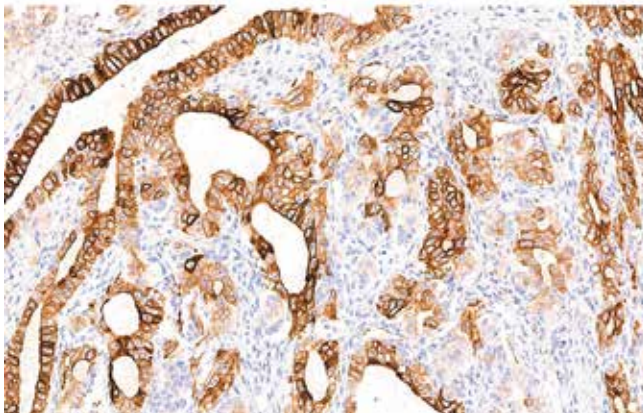


Рис. 4. Положительное мембранное окрашивание с антителами к цитокератину 7 в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование, ×200

Fig. 4. Positive membrane staining with antibodies to cytokeratin-7 in tumor cells. Immunohistochemical study, ×200

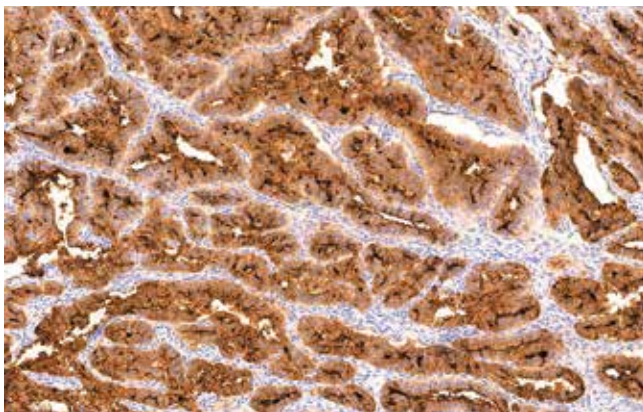


Рис. 5. Положительное окрашивание к CD10 в клетках опухоли с акцентуацией по апикальному краю. Иммуногистохимическое исследование, ×100

Fig. 5. Positive staining for CD10 in tumor cells with accentuation along the apical edge. Immunohistochemical study, ×100

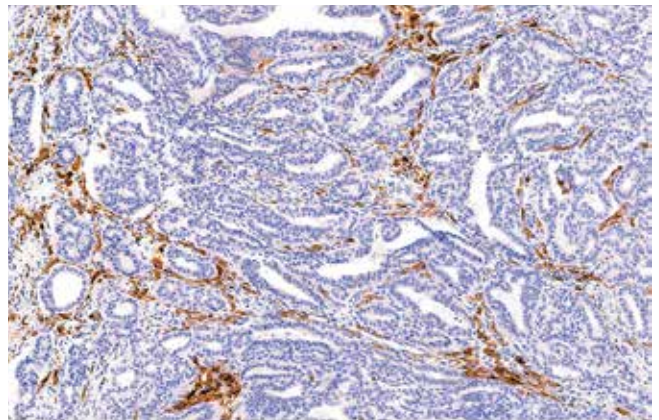


Рис. 6. Положительное окрашивание в строме опухоли с антителами к ингибину альфа. Иммуногистохимическое исследование, ×100

Fig. 6. Positive staining in the tumor stroma with antibodies to inhibin alpha. Immunohistochemical study, ×100

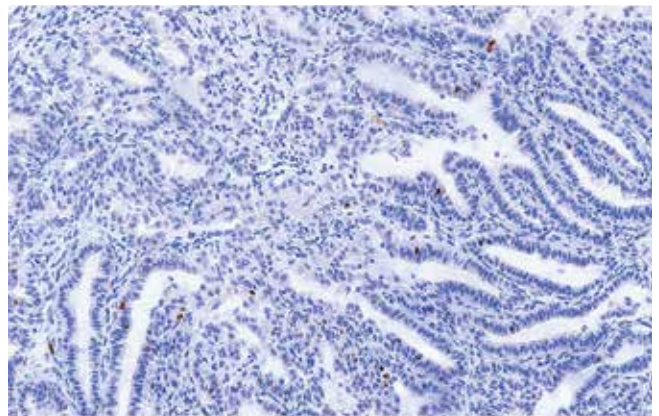


Рис. 7. Низкая пролиферативная активность в опухолевых клетках, индекс пролиферации (Ki-67) <1 %. Иммуногистохимическое исследование, ×200

Fig. 7. Low proliferative activity in tumor cells, proliferation index (Ki-67) <1 %. Immunohistochemical study, ×200

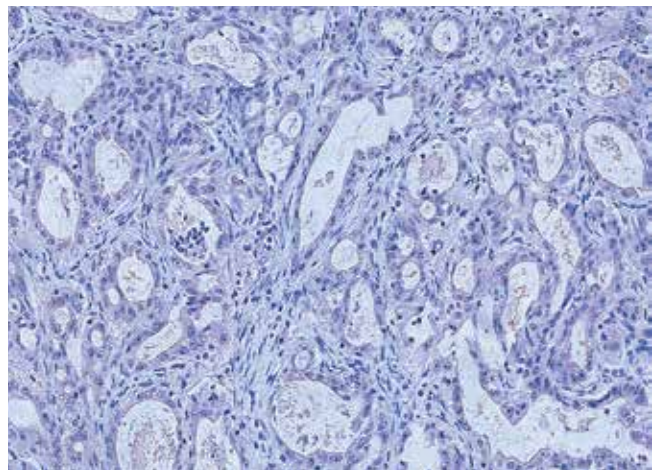


Рис. 8. Отсутствие экспрессии PAX8 в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование, ×200

Fig. 8. Lack of PAX8 expression in tumor cells. Immunohistochemical study, ×200

обследование, включавшее магнитно-резонансную томографию органов малого таза и спиральную компьютерную томографию органов брюшной полости, маммографию, видеогастро- и колоноскопию, по результатам которого признаков иного опухолевого процесса не выявлено.

С учетом топографических особенностей опухоли, морфологической и иммунофенотипической картины сформулирован диагноз FATWO. В шейке и теле матки, маточных трубах опухолевого роста не обнаружено.

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение, срок которого в настоящее время составляет 6 мес.

На основе представленного клинического случая и обзора литературы можно сделать заключение, что FATWO представляет собой крайне редкое новообразование женской репродуктивной системы. Данная патология характеризуется сложностью диагностики из-за своей редкости и отсутствия специфических клинических проявлений.

Описанный клинический случай демонстрирует типичные трудности в диагностике FATWO. Первоначально опухоль была принята за миому матки, и только тщательное гистологическое и иммуногистохимическое исследование позволило установить правильный диагноз. Гистологическая картина и иммунофенотип FATWO имеют характерные особенности, которые помогают дифференцировать ее от других новообра-

зований. Однако из-за редкости патологии и ограниченного числа описанных случаев на этапе молекулярно-генетической диагностики сохраняются трудности для патологов, а диагностические критерии все еще нуждаются в уточнении.

Молекулярно-генетический профиль FATWO в настоящее время остается малоизученным. Имеющиеся данные указывают на низкую мутационную нагрузку и отсутствие специфических мутаций, характерных для других опухолей женской репродуктивной системы. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать улучшению понимания патогенеза заболевания и разработке таргетных методов терапии.

Оптимальная тактика лечения FATWO до сих пор не разработана. Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения, однако объем операции и необходимость адъювантной терапии остаются предметом дискуссий.

Представленный клинический случай и обзор литературы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения FATWO для улучшения диагностики и лечения этой редкой патологии. На наш взгляд, важно накопление и анализ клинических наблюдений, а также проведение дальнейших молекулярно-генетических исследований для более глубокого понимания природы этих опухолей и разработки эффективных методов их лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu L., Fang Q., Xing Y. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin arising from mesosalpinx: A case report and review. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(9):1859–63. DOI: 10.1111/jog.13704
- Cossu A., Casula M., Paliogiannis P. et al. Female adnexal tumors of probable Wolffian origin (FATWO): A case series with next-generation sequencing mutation analysis. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36(6):575–81. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000368
- Deen S., Duncan T.J., Hammond R.H. Malignant female adnexal tumors of probable Wolffian origin. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(4):383–6. DOI: 10.1097/pgp.0b013e3180645136
- Qazi M., Movahedi-Lankarani S., Wang B.G. Cytohistopathologic correlation of ovarian mesonephric-like carcinoma and female adnexal tumor of probable Wolffian origin. *Diagn Cytopathol* 2021;49(6):E207–13. DOI: 10.1002/dc.24675
- Chen Q., Shen Y., Xie C. Recurrent and metastatic female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(13):e25377. DOI: 10.1097/MD.00000000000025377
- Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. World Health Organization Classification of Tumours 2008. Pp. 167–178.
- Li C.C., Qian Z.R., Hirokawa M. et al. Expression of adhesion molecules and Ki-67 in female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO): Report of two cases and review of the literature. *APMIS* 2004;112(6):390–8. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2004.t011-1-apm1120602.x
- WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5th edn. International Agency for Research on Cancer. DOI: 10.1055/a-1545-4279
- Shalaby A., Shenoy V. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A review. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(1):24–8. DOI: 10.5858/arpa.2019-0152-RA
- Ramirez P.T., Wolf J.K., Malpica A. et al. Wolffian duct tumors: Case reports and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002;86(2):225–30. DOI: 10.1006/gyno.2002.6739
- Amir A., Chua K.J., Varughese J. Malignant recurrence of female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO). *Gynecol Oncol Rep* 2020;34:100666. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100666
- Syriac S., Durie N., Kesterson J. et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) with recurrence 3 years postsurgery. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30(3):231–5. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182005340
- Piciu A., Cainap C., Sur D. et al. Rare malignant female adnexal tumor of Wolffian origin (FATWO) with multiple relapses and chemotherapy regimens. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2021;17(2):259–65. DOI: 10.4183/aeb.2021.259
- Daya D. Malignant female adnexal tumor of probable wolffian origin with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(3):310–2.
- Nakamura K., Nakayama K., Miura H. et al. Malignant female adnexal tumor of Wolffian origin (FATWO) positive for CD56: A possible diagnostic role for the biomarker. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35(5):580–3.
- Gibbard E., Cochrane D.R., Pors J. et al. Whole-proteome analysis of mesonephric-derived cancers describes new potential biomarkers. *Hum Pathol* 2021;108:1–11. DOI: 10.1016/j.humphath.2020.10.005
- Mirkovic J., Dong F., Sholl L.M. et al. Targeted genomic profiling of female adnexal tumors of probable Wolffian origin (FATWO).

- Int J Gynecol Pathol 2019;38(6):543–51. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000545
18. Hou Y., Yang B., Zhang G. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Arch Pathol Lab Med 2022;146(2):166–71. DOI: 10.5858/arpa.2020-0432-OA
 19. Belle M., Godefroy D., Couly G. et al. Tridimensional visualization and analysis of early human development. Cell 2017;169(1):161–173.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.008
 20. Mullen R.D., Behringer R.R. Molecular genetics of Mullerian duct formation, regression and differentiation. Sex Dev 2014;8(5):281–96. DOI: 10.1159/000364935
 21. Yu M., Wang S.M. Embryology, Wolffian Ducts. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557818/>.
 22. Hannema S.E., Hughes I.A. Regulation of Wolffian duct development. Horm Res 2007;67(3):142–51. DOI: 10.1159/000096644
 23. Encyclopedia of Reproduction. 2nd edn. Ed. by M. Skinner. Academic Press, 2018.
 24. Daya D., Young R.H., Scully R.E. Endometrioid carcinoma of the fallopian tube resembling an adnexal tumor of probable Wolffian origin: A report of six cases. Int J Gynecol Pathol 1992;11(2):122–30. DOI: 10.1097/00004347-199204000-00006
 25. Navani S.S., Alvarado-Cabrero I., Young R.H., Scully R.E. Endometrioid carcinoma of the fallopian tube: A clinicopathologic analysis of 26 cases. Gynecol Oncol 1996;63:371–8. DOI: 10.1006/gyno.1996.0338
 26. Atallah D., Rouzier R., Voutsadakis I. et al. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin relapsing after pregnancy. Gynecol Oncol 2004;95(2):402–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.042
 27. Alvarado-Cabrero I., Navani S.S., Young R.H., Scully R.E. Tumors of the fimbriated end of the fallopian tube: A clinicopathologic analysis of 20 cases, including nine carcinomas. Gynecol Oncol 1997;16(3):189–96. DOI: 10.1097/00004347-199707000-00001
 28. Gupta A.K., Srinivasan R., Nijhawani R. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Indian J Pathol Microbiol 2014;57(4):620–2. DOI: 10.4103/0377-4929.142703
 29. Haixia W., Zhang L., Cao W. et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus. Int J Clin Exp Pathol 2014;7(10):7012–9.
 30. Hong S., Jing C., Li L. et al. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin: Case report and literature review. Int J Gynecol Pathol 2018;37(4):331–7. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000422
 31. Khastgir G., Sitwach S., Jain V., Gupta N. Unraveling the enigma: FATWO and its clinicopathologic implications. BMJ Case Rep 2024;17(7):e261065. DOI: 10.1136/bcr-2024-261065
 32. Gibbard E., Cochrane D.R., Pors J. et al. Whole-proteome analysis of mesonephric-derived cancers describes new potential biomarkers. Hum Pathol 2021;108:1–11. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.10.005
 33. Hou Y., Yang B., Zhang G. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Arch Pathol Lab Med 2022;146(2):166–71. DOI: 10.5858/arpa.2020-0432-OA
 34. Estevez-Diz M.P., Bonadio R.C., Carvalho F.M., Carvalho J.P. Everolimus plus anastrozole for female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) with *STK11* mutation. Gynecol Oncol Rep 2021;37:100838. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100838
 35. Sinha R., Bustamante B., Tahmasebi F., Goldberg G.L. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO): A case report and review for the literature. Gynecol Oncol Rep 2021;36:100726. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100726
 36. Vučković L., Klisic A., Miladinović M. Ovarian female adnexal tumor of probable Wolffian origin – case report. Open Med (Wars) 2021;16(1):899–903. DOI: 10.1515/med-2021-0306
 37. Szeliga A., Pralat A., Witczak W. et al. *CHEK2* mutation in patient with multiple endocrine glands tumors. Case report. Int J Environ Res Public Health 2020;17(12):4397. DOI: 10.3390/ijerph17124397
 38. Brzika S., Rašić I., Bektešević A. et al. Rare giant female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A case report. J Surg Case Rep 2022;2022(5):rjac243. DOI: 10.1093/jscr/rjac243
 39. Bunnell M.E., Donovan B.M., Parrack P.H. et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin – a report of two cases at one institution. Gynecol Oncol Rep 2020;33:100612. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100612
 40. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. World Health Organisation Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 4th rev. edn. International Agency for Research on Cancer, 2014.
 41. Novak E., Woodruff J.D., Novak E.R. Probable mesonephric origin of certain female genital tumors. Am J Obstet Gynecol 1954;68:1222–42.
 42. Lesin J., Forko-Ilić J., Plavec A., Planinić P. Management of Wolffian duct tumor recurrence without chemotherapy. Arch Gynecol Obstet 2009;280(5):855–7. DOI: 10.1007/s00404-009-1024-1
 43. Deshimaru R., Fukunaga T., Sato T. et al. A case of metastatic female adnexal tumor of probable Wolffian origin. Gynecol Oncol Rep 2014;1(10):22–4. DOI: 10.1016/j.gore.2014.07.001
 44. Hong S., Jing C., Li L., Buscema J. et al. Malignant female adnexal tumor of probable Wolffian origin: Case report and literature review. Int J Gynecol Pathol 2018;37(4):331–7. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000422
 45. Taxy J.B. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: Evidence of a low grade malignancy. Cancer 1976;37(5):2349–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197605)37:5<2349::aid-cnrcr2820370526>3.0.co;2-x
 46. Brescia R.J., Cardoso de Almeida P., Fuller J. et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin with multiple recurrences over 16 years. Cancer 1985;56:1456–61. DOI: 10.1002/1097-0142(19850915)56:6<1456::aid-cnrcr2820560638>3.0.co;2-z
 47. Wakayama A., Matsumoto H., Aoyama H. et al. Recurrent female adnexal tumor of probable Wolffian origin treated with debulking surgery, imatinib and paclitaxel/carboplatin combination chemotherapy: A case report. Oncol Lett 2017;13:3403–8. DOI: 10.3892/ol.2017.5874
 48. Qui T., Teng Y., Tong J. et al. Recurrent female adnexal tumor of probably Wolffian origin: A case report. Taiwanese J Obstet Gynecol 2017;57:382–4. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.12.017
 49. Steed H., Oza A., Chapman W.B. et al. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: A clinicopathological case report and a possible new treatment. Int J Gynecol Cancer 2004;14(3):546–50. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.014319.x
 50. Jo V.Y., Fletcher C.D. WHO classification of soft tissue tumours: An update based on the 2013. 4th edn. Pathology 2014;46(2):95–104. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000050
 51. Wang Z.Q., Kai J.Y., Chen H.Y. Wolffian adnexal tumor: Report of one case. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2020;42(4):570–2. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.11515
 52. Young R.H., Scully R.E. Ovarian tumors of probable Wolffian origin. A report of 11 cases. Am J Surg Pathol 1983;7(2):125–35. DOI: 10.1097/0000478-198303000-00002
 53. Fanghong L., Szallasi A., Young R.H. Wolffian tumor of the ovary with a prominent spindle cell component: Report of a case with brief discussion of unusual problems in differential diagnosis, and literature review. Int J Surg Pathol 2008;16(2):222–5. DOI: 10.1177/1066896907307034
 54. Bennett J.A., Oliva E. The complex and often confusing history, histology and histogenesis of mesonephric, STK11 adnexal tumour and mesonephric-like neoplasms of the upper female genital tract (including broad ligament). Histopathology 2022 Sep;81(3):280–96. DOI: 10.1111/his.14662
 55. Goyal A., Masand R.P., Roma A.A. Value of PAX-8 and SF-1 Immunohistochemistry in the distinction between female adnexal tumor of probable Wolffian origin and its mimics. Int J Gynecol Pathol 2016;35(2):167–75. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000222
 56. Cossu A., Casula M., Paliogiannis P. et al. Female adnexal tumors of probable Wolffian origin (FATWO): A case series with next-generation sequencing mutation analysis. Int J Gynecol Pathol 2017;36(6):575–81. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000368

Вклад авторов

А.Б. Виллерт, С.В. Вторушин: клиническая часть работы, разработка концепции, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
О.А. Бондырева: клиническая часть работы, обзор публикаций по теме статьи;
Л.А. Коломиец: клиническая часть работы, разработка концепции, написание статьи;
М.О. Очиров, А.А. Мальцева: клиническая часть работы;
С.А. Виллерт: клиническая часть работы, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.B. Villert, S.V. Vtorushin: clinical part of the work, concept development, article writing, review of publications on the topic of the article;
O.A. Bondyeva: clinical part of the work, review of publications on the topic of the article;
L.A. Kolomiets: clinical part of the work, concept development, article writing;
M.O. Ochirov, A.A. Maltseva: clinical part of the work;
S.A. Villert: clinical part of the work, article writing, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Виллерт / A.B. Villert: <https://orcid.org/0000-0002-2773-1917>
С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
М.О. Очиров / M.O. Ochirov: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>
А.А. Мальцева / A.A. Maltseva: <https://orcid.org/0000-0001-8212-731X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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