

О П У Х О Л И

# ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы*

*Органосохранные операции при пограничных опухолях яичника повышают риски рецидива*

*Хронический болевой синдром – комплексный подход*

*Клинические наблюдения и диагностический поиск*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

2

2019 / том 15

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.



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОМАММОЛОГОВ

# ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

## МАММОЛОГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

О С Н О В А Н   В   2 0 0 6   Г .

2  
ТОМ 15  
'19

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

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

Редактор А.В. Лукина  
Корректор М.А. Андросова

Дизайн Е.В. Степанова  
Верстка Е.А. Прокофьева  
Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Руководитель проекта  
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,  
[belikova@abvpress.ru](mailto: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. 2019. Том 15. № 2. 1–&&. © ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 42166  
Отпечатано в типографии  
ООО «Меднаколер»  
Тираж 3000 экз.  
[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

**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 Европейского общества медицинской онкологии (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)

**Ермошеникова 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)

**Криворотко 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)

**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)

**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)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Поляндин 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 радиохимиотерапии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

## ГИНЕКОЛОГИЯ

### ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

**Кузнецов Виктор Васильевич**, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением 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., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Ульрих Елена Александровна**, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (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)

**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)

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

**Грицай Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Кайдарава Дилара 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)

**Козаченко Владимир Павлович**, д.м.н., действительный член РАЕН, профессор гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

**Максименко Татьяна Анатольевна**, к.м.н., заведующая онкологическим отделением 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)

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Грицай Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Козаченко Владимир Павлович**, д.м.н., действительный член РАЕН, профессор гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 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**, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (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.



# TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## MAMMOLOGY

### EDITOR-IN-CHIEF

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

### DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

### SCIENCE EDITOR

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

### EXECUTIVE SECRETARY

**Zikiryakhodzhaev 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)*

FOUNDED IN 2006

#### Editorial Office:

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

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

Editor **A.V. Lukina**  
Proofreader **M.A. Androsova**

Designer **E.V. Stepanova**  
Maker-up **E.A. Prokofieva**

Subscription & Distribution Service  
**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Project Manager  
**A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,**  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)

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

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

The editorial board is not responsible  
for advertising content.

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

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

Opukholi Zhenskoy  
Reproduktivnoy Systemy. 2019.  
Volume 15. No2. 1–&&.

© PH "ABV-Press", 2019

Pressa Rossii catalogue index:  
42166

Printed at the  
Mediacolor LLC.

3,000 copies

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

2 VOL.15  
'19

**Bus'ko 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 European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), RUSSCO, Chairman of RUSSCO Regional Branch (Pyatigorsk, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

**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)

**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)

#### 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 Vasilii 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 European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

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

## GYNECOLOGY

### HONORARY EDITOR

**Kuznetsov Viktor V.**, MD, PhD, Professor, Head 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, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency, Head of the Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency (Moscow, Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

**Ul'rikh Elena A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 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)

**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)

**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)

**Gritsay Anatoly N.**, MD, PhD, Professor, Leading Researcher 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 (Moscow, Russia)

**Kaydarova Dilyara R.**, MD, PhD, Professor, Member of the ASCO, IGCS, President of the Association of Oncologists of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Almaty, Republic of Kazakhstan) Kiseleva Marina V., MD, PhD, Head of the Department of New Medical Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

**Kozachenko Vladimir P.**, MD, PhD, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

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

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

**Maksimenko Tat'yana 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

**Gritsay Anatoly N.**, MD, PhD, Professor, Leading Researcher 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 (Moscow, Russia)

**Kozachenko Vladimir P.**, MD, PhD, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Krasil'nikov 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)

**Ul'rikh Elena A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

## МАММОЛОГИЯ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Р.М. Палтуев***Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы. . . . .**10*Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко***Гормонотерапия больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе: комбинации с ингибиторами циклинзависимых киназ . . . . .**30*И.В. Высоцкая, В.П. Летагин, И.К. Воротников, В.Ю. Кирсанов, И.А. Гладиллина, Е.А. Ким***Пероральные контрацептивы и менопаузальная гормональная терапия как категории риска рака молочной железы . . . . .**42*А.Я. Ким, Л.И. Маркушин, С.А. Волчёнков, В.К. Осетник, П.И. Сорокин, О.Г. Маторина, А.А. Гаврилюкова, В.В. Гуцин***Исследование NSABP B-04 25 лет спустя: уроки для современного онколога . . . . .**52

## ГИНЕКОЛОГИЯ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Ф.В. Новиков, В.П. Бондарев, Е.С. Мишина, М.В. Мнихович***Влияние клиничко-патологических и хирургических факторов на возникновение рецидива пограничных опухолей яичников в различных возрастных группах. . . . .**57*М.А. Гарашова, Э.М. Алиева***Диагностическая значимость гормональных, биохимических и эхографических методов исследования при раке эндометрия в постменопаузальном периоде . . . . .**62*М.Н. Бургоева***Лечение хронического болевого синдрома у больных с запущенными формами рака шейки матки в амбулаторных условиях. . . . .**67*С.В. Хабаров, С.О. Никогосян, В.Г. Волков, Г.М. Чибисова***Оптимизация ранней диагностики рака яичников при помощи современного оригинального программного комплекса ScOv . . . . .**71

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ю.В. Попов, Н.С. Ванке, А.Г. Кедрова***Мезотелиальные кисты малого таза и брюшной полости: клинический случай . . . . .**77

## MAMMOLOGY

## ORIGINAL REPORTS

*R.M. Paltuev***Biological rationale for a patient-specific approach in the treatment of breast cancer. Clinical value of novel biomarkers of breast cancer. ....10***E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko***Hormone therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer: combinations with cyclin-dependent kinase inhibitors. ....30***I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin, I.K. Vorotnikov, V.U. Kirsanov, I.A. Gladilina, E.A. Kim***Oral contraceptives and menopausal hormone therapy as breast cancer risk categories .....42***A.Ya. Kim, L.I. Markushin, S.A. Volchenkov, V.K. Osetnik, P.I. Sorokin, O.G. Matorina, A.A. Gavrilyukova, V.V. Gushchin***NSABP B-04 trial 25 years later: lessons for oncologists .....52**

## GYNECOLOGY

## ORIGINAL REPORTS

*F.V. Novikov, V.P. Bondarev, E.S. Mishina, M.V. Mnikhovich***The influence of clinical, pathological and surgical factors on the occurrence of recurrence of borderline ovarian tumors in different age groups .....57***M.A. Garashova, E.M. Alieva***Diagnostic significance of hormonal, biochemical and echographic methods of research in postmenopausal women with endometrial cancer .....62***M.N. Burgoeva***Treatment of chronic pain syndrome of patients with advanced forms of uterine cervical cancer in ambulatory conditions. ....67***S.V. Khabarov, S.O. Nikogosyan, V.G. Volkov, G.M. Chibisova***Optimization of early diagnosis of ovarian cancer using an original software ScOv .....71**

## CLINICAL CASE

*Yu.V. Popov, N.S. Vanke, A.G. Kedrova***Peritoneal simple mesothelial cyst: a case report .....77**

## Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы

**Р.М. Палтуев**

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

**Контакты:** Руслан Маликович Палтуев [paltuev@mail.ru](mailto:paltuev@mail.ru)

Рак молочной железы (РМЖ), являясь наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием, остается актуальной проблемой как для клиницистов, так и для фундаментальных исследователей. Положительное влияние в лечении заболевания оказало внедрение программ маммографического скрининга, адъювантной и неoadъювантной системной терапии. Большую актуальность набирает изучение биологических маркеров РМЖ, альтернативных стандартным маркерам, широко вошедшим в рутинную клиническую практику. Целый ряд показателей, таких как p53, CK5/6, SMA, p63, PHH3, E-кадгерин, EGFR, FOXA1, рецепторы андрогенов, TILs и др., в многочисленных исследованиях демонстрируют свою предиктивную и/или прогностическую значимость. Результаты исследований свидетельствуют о том, что изучение новых биологических маркеров при РМЖ требует дальнейшего подробного анализа.

Многочисленные исследования позволили определить роль биомаркеров в выборе тактики лечения РМЖ, отметить прогностическое значение биомаркеров, связанных с пролиферативной активностью опухоли, в частности, циклина D1, G1-циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6, циклинзависимых киназ 8/19, указать важность фосфогистона H3, который является маркером пролиферации и может быть использован для определения степени злокачественности опухоли, изучить также прогностическое значение рецепторов андрогена и других биомаркеров. Были проведены исследования по изучению экспрессии биомаркеров и влияния ее на общую и безрецидивную выживаемость.

**Ключевые слова:** адъювантная химиотерапия, биомаркер, трижды негативный рак молочной железы, FOXA1, p53, EGFR, цитокин

**Для цитирования:** Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):10–29.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29

### Biological rationale for a patient-specific approach in the treatment of breast cancer. Clinical value of novel biomarkers of breast cancer

**R. M. Paltuev**

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

Breast cancer, being the most common type of malignant diseases, remains a significant challenge for both clinicians and fundamental researchers. The implementation of screening mammography, as well as adjuvant and neoadjuvant systemic therapy has made a significant progress in tackling the disease. The studies aimed at the assessment of novel biomarkers of breast cancer, alternative to standard ones, are becoming increasingly relevant. A number of new markers, such as p53, CK5/6, SMA, p63, PHH3, E-cadherin, EGFR, FOXA1, androgen receptors, TILs etc., have demonstrated their high predictive and/or prognostic value in multiple studies. New findings suggest that evaluation of novel biomarkers in breast cancer requires further thorough analysis.

Recent studies have identified the role of biomarkers in choosing an optimal treatment strategy for breast cancer, estimated the prognostic value of biomarkers associated with tumor proliferative activity (including cyclin D1, G1-cyclin-dependent kinases 4 and 6, and cyclin-dependent kinases 8/19), specified the role of phospho-histone H3 (which is a proliferation marker that can be used to determine tumor grade), and evaluated the prognostic value of androgen receptors and other biomarkers. Multiple studies have also analyzed the expression of various biomarkers and their impact on overall and relapse-free survival.

**Key words:** adjuvant chemotherapy, biomarker, triple-negative breast cancer, FOXA1, p53, EGFR, cytokine

**For citation:** Paltuev R. M. Biological rationale for a patient-specific approach in the treatment of breast cancer. Clinical value of novel biomarkers of breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):10–29.

Рак молочной железы (РМЖ), являясь наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием среди женской популяции, остается актуальной и важной проблемой как для клиницистов, так и для фундаментальных исследователей. Более 1 млн человек ежегодно сталкиваются с этим заболеванием. Несмотря на относительное снижение смертности за прошедшую декаду, РМЖ является 2-й по частоте причиной смерти после рака легкого среди женщин старше 40 лет [1].

Как во всем мире, так и в России РМЖ остается одной из ключевых проблем здравоохранения. Однако положительное влияние в лечении заболевания за последние десятилетия оказало широкое внедрение программ маммографического скрининга, адъювантной и неадъювантной системной терапии [2]. Стоит отметить, что современный подход к адъювантной терапии существенно отличается от принципов лечения в прошлом. Считавшаяся обязательной при определенных клинических параметрах, адъювантная химиотерапия (АХТ) в настоящее время не является единым стандартом лечения. Клинико-морфологическая гетерогенность РМЖ была отмечена В.Ф. Семиглазовым и другими исследователями задолго до формирования современных представлений о вариантах течения РМЖ. Такие параметры, как возраст, гистологическая степень злокачественности, статус аксиллярных лимфатических узлов, в планировании лечения использовались задолго до настоящего времени. С момента открытия в опухолевых клетках рецепторов стероидных гормонов и в последующем – рецептора эпидермального фактора роста HER2 начался этап развития персонализированного подхода к лечению РМЖ. Рецепторы стероидных гормонов, HER2 продемонстрировали свою предиктивную и прогностическую значимость в многочисленных клинических исследованиях, радикально изменили подходы к лечению РМЖ [3–7].

На основании достижений последних генетических исследований получено представление о генетическом многообразии РМЖ [8]. Таким образом, стало возможным выделение молекулярных подтипов РМЖ с характерными для них факторами риска, морфологическими признаками, особенностями ответа на лечение, отдаленными результатами, что впоследствии позволило разработать более точные терапевтические подходы к каждому из них.

В текущий момент методики, направленные на определение молекулярно-генетического профиля опухоли, позволяют подробно охарактеризовать ее свойства, а оценка генной экспрессии дает возможность выделить группу благоприятного прогноза среди больных положительным по рецепторам эстрогенов (РЭ<sup>+</sup>) HER2<sup>-</sup> РМЖ, не нуждающихся в проведении АХТ. Доля таких больных в данной группе может составлять не менее 40 % [9]. Однако внедрение

молекулярно-генетического профилирования в рутинную практику затруднено по причине высокой стоимости методики и отсутствия проспективных свидетельств прогностической и предиктивной ценности при выборе адъювантного лечения. Именно в группе РЭ<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> РМЖ пациенткам может проводиться неоптимальная избыточная химиотерапия. Суррогатное определение подтипов РМЖ на основании определения уровня экспрессии РЭ, рецепторов прогестерона (РП), HER2, Ki-67 с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования эффективно с точки зрения формирования индивидуального прогноза и выбора адъювантного лечения. Это доказано рядом исследований, в которых определение подтипа опухоли проводилось с помощью суррогатных маркеров одновременно с анализом генетического профиля опухоли [10, 11].

Все большую актуальность приобретает изучение биологических маркеров РМЖ, альтернативных стандартным маркерам, широко вошедшим в рутинную клиническую практику. Целый ряд показателей, таких как p53, цитокератины (cytokeratin, СК) 5 и 6 (СК5/6), гладкомышечный актин (SMA), p63, PNH3, E-кадгерин, EGFR, FOXA1, рецепторы андрогенов (РА), TILs и др., в многочисленных исследованиях демонстрируют свою предиктивную и/или прогностическую значимость [12–21]. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что изучение новых биологических маркеров при РМЖ требует дальнейшего подробного анализа. Подобные исследования в будущем могут существенно повлиять на формирование новых подходов к лечению РМЖ.

#### **Роль биомаркеров в выборе тактики лечения рака молочной железы**

Биомаркеры играют важнейшую роль в лечении РМЖ. В настоящее время значение маркеров начинает выходить за пределы традиционных параметров, таких как РЭ, РП, HER2. Маркером может считаться параметр, отражающий нормальный биологический процесс, патологический или ответ на терапевтическое вмешательство. Физиологические и радиологические, гистологические и ИГХ-параметры могут быть биомаркерами РМЖ и имеют важное значение при выборе адъювантной терапии на ранних стадиях заболевания [22–24]. Отметим, что, несмотря на растущее число маркеров, используемых в клинической практике, их пока существенно меньше, чем маркеров, находящихся на стадии изучения.

#### **Маркеры, связанные с пролиферативной активностью опухоли**

**Прогностическое значение циклина D1.** Циклин D1 играет важнейшую роль в регуляции клеточного цикла. Переход от G1 в S-фазу клеточного цикла осуществляется с помощью образования активных ферментных комплексов с циклинзависимыми киназами

(CDK) 4 и 6. Циклин-D1-CDK-комплексы фосфорилируют и инактивируют супрессор опухолевого роста – белок ретинобластомы pRb. Фосфорилирование pRb посредством CDK4/6 приводит в дальнейшем к инаktivации генов *E2F*, включая циклины E-типа, регулирующие прохождение G1-фазы клеточного цикла [25].

Как ключевой регулятор, циклин D1 необходим для формирования определенных тканей. Нарушение экспрессии или функции гена циклина D1 приводит к нарушению контроля над нормальным клеточным циклом при канцерогенезе. Клинические исследования свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия циклина D1 наблюдается более чем в 50 % случаев РМЖ. Избыток циклина D1 негативно влияет на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) больных РМЖ. В большинстве случаев опухоли, экспрессирующие циклин D1, положительны к РЭ. Экспрессия РЭ в опухолях с гиперэкспрессией циклина D1 уменьшает выживаемость и увеличивает частоту рецидива заболевания в сравнении с больными РЭ<sup>+</sup> РМЖ без гиперэкспрессии циклина D1 [26, 27].

**Прогностическое значение CDK4/6.** Одной из ключевых особенностей злокачественного новообразования является способность к неконтрольному росту, обусловленному гиперэкспрессией пролиферативных сигнальных путей и утратой контрольных точек клеточного цикла [28]. Белок ретинобластомы pRb является регулятором контрольных точек в клетках

млекопитающих. В дефосфорилированном состоянии он подавляет экспрессию белков, необходимых для перехода клетки в S-фазу и прохождения через клеточный цикл. В норме это строго регулируемый процесс, но в случае злокачественной опухоли регуляция перехода контрольной точки нарушается, и клетка приобретает способность к неконтрольной пролиферации. G1-циклинзависимые киназы 4 и 6 (CDK4/6), которые функционируют совместно с D-циклинами, инициируют и фосфорилируют pRb, преодолевают его супрессорное влияние на клеточный цикл [29]. Таким образом, комплекс циклин-D1-CDK4/6 является ключевым регулятором pRb.

При РМЖ в циклин-CDK-Rb-регуляторном пути возникают отклонения. В частности, циклин D1, кодируемый геном *CCND1*, играет ключевую роль в развитии опухоли. Амплификация гена *CCND1* встречается в 15–20 %, а гиперэкспрессия циклина D1 – почти в 50 % всех случаев РМЖ [30].

Е. Peurala и соавт. (2013) провели оценку экспрессии циклина D1, CDK4 и p16 ИГХ-методом в 102 образцах РМЖ. Высокий уровень экспрессии циклина D1 статистически значимо коррелировал с низкой степенью злокачественности, уровнем экспрессии РЭ и РП, низкой пролиферативной активностью и увеличивал ОВ (рис. 1, 2). Опухоли с высоким уровнем циклина D1 имели экспрессию мРНК циклина D1 в 1,8 раза выше. Корреляцию с экспрессией циклина D1 или выживаемостью CDK4

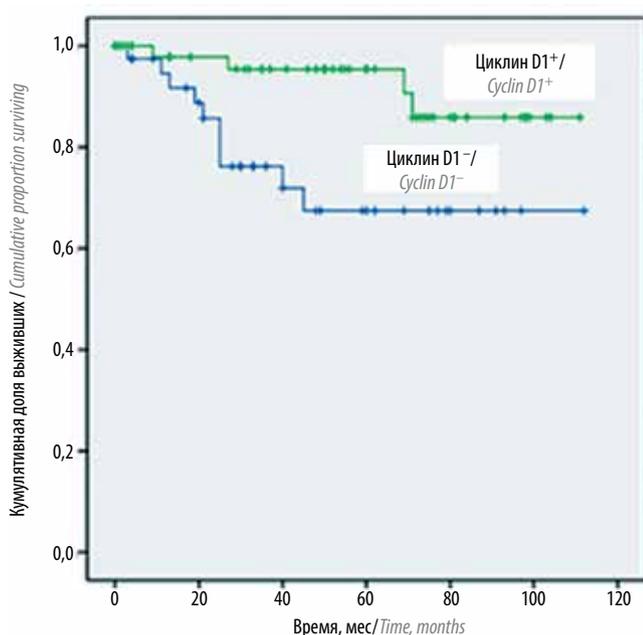


Рис. 1. Раковоспецифическая выживаемость при экспрессии и отсутствии экспрессии циклина D1

Fig. 1. Curves demonstrating breast cancer-specific survival depending on cyclin D1 expression status

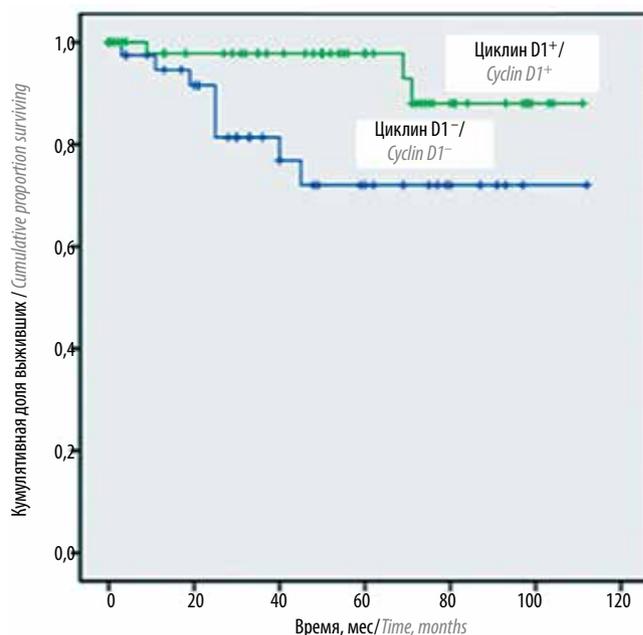


Рис. 2. Общая выживаемость при экспрессии и отсутствии экспрессии циклина D1

Fig. 2. Curves demonstrating overall survival depending on cyclin D1 expression status

не продемонстрировала. Экспрессия p16 была ассоциирована с отсутствием экспрессии HER2 и высокой БРВ [31].

**Прогностическое значение CDK8/19.** CDK8 и ее паралог CDK19 являются регуляторами транскрипции, но, в отличие от других представителей семейства киназ, не участвуют в регуляции клеточного цикла. Низкая экспрессия CDK8 не приводит к подавлению роста нормальных клеток. CDK8 и CDK19 являются субъединицами циклинкиназного модуля медиаторного комплекса, связывающего факторы, инициирующие транскрипцию с РНК-полимеразой II. Изначально считалось, что циклинкиназный модуль участвует в подавлении транскрипции. Однако последние данные свидетельствуют о наличии у циклинкиназного модуля свойств стимулятора транскрипции, инициируемой различными сигналами [32–35]. Циклинкиназный модуль способен фосфорилировать С-терминальный домен РНК-полимеразы II, что способствует элонгации транскрипции (см. рис. 1). CDK8 необходима для фосфорилирования РНК-полимеразы II только в определенных случаях, когда происходит активация спящих генов сигналами, инициирующими транскрипцию. В результате такой селективной активности ингибирование CDK8/19 не приводит практически ни к чему в гомеостатических условиях [36], но может препятствовать транскрипции, инициированной активацией определенных сигнальных путей в опухолевых клетках. CDK8/19 является регулятором транскрипции в ряде сигнальных путей, участвующих в канцерогенезе [34, 35, 37].

E. V. Broude и соавт. (2015) провели метаанализ, продемонстрировавший, что высокая экспрессия CDK8 ассоциирована с меньшей БРВ для всех молекулярных подтипов РМЖ. Подобная корреляция была особенно выражена у пациенток, получавших адъювантную терапию, что позволяет предположить значительное влияние экспрессии CDK8 на эффект АХТ [38].

**Прогностическое значение РНН3.** Фосфогистон H3 (РНН3) – ядерный белок, который в фосфорилированном состоянии является важной составляющей хроматина у эукариотов и участвует в переходе клетки из поздней G2-фазы клеточного цикла в M-фазу. Белок экспрессируется клетками в митотической фазе. Фосфорилирование РНН3 серина-10 и -38 – процесс, задействованный в конденсации хроматина и прохождении по клеточному циклу во время митоза или мейоза [39]. Фосфорилирование происходит с поздней фазы G2 до ранней профазы, дефосфорилирование – медленно с поздней анафазы до ранней телофазы. Таким образом, во время метафазы гистон H3 всегда фосфорилирован и положителен по РНН3, в то время как в интерфазу экспрессии РНН3 не наблюдается. За счет этого свойства РНН3 позволяет

выделять только митотически активные клетки, что делает РНН3 маркером пролиферации [39].

Ценность РНН3 была подтверждена в ряде исследований при разных опухолях, где он продемонстрировал себя как чувствительный и специфичный маркер фигур митоза, а также точно коррелировал с клиническими результатами исследований [40, 41]. В работе X. Cui и соавт. (2015) при РМЖ РНН3 также коррелировал с индексом митотической активности (ИМА) [42]. Авторы работы предположили, что РНН3 может быть использован для определения степени злокачественности опухоли, потому что как показатель позволяет более точно определять фигуры митоза в сравнении с ИМА.

Z. Gerring и соавт. (2015) в микромассах опухолевой ткани 108 пациенток с РМЖ выполняли ИГХ-окрашивание на Ki-67 и РНН3. Исследователи продемонстрировали, что РНН3 является более точным предиктором 5-летней выживаемости в сравнении с Ki-67 после постановки диагноза (относительный риск (ОР) 4,35;  $p < 10^{-5}$  и ОР 2,44;  $p = 0,004$ ) [43].

J.-Y. Kim и соавт. (2017) сравнили Ki-67 и РНН3 ИГХ-методом у 218 больных резектабельным РМЖ, получавших лечение в период с 2012 по 2013 г. РНН3 позволил обнаружить митозы, которые не были выявлены с помощью ИМА, что позволило повысить значение показателя M при оценке степени злокачественности опухоли с помощью технологии секвенирования ( $n = 29/218$ ). РНН3 оказался более воспроизводимым методом в сравнении с Ki-67 (0,904 > 0,712;  $p = 0,008$ ). Кроме того, РНН3 был единственным параметром, продемонстрировавшим корреляцию с БРВ ( $p = 0,043$ ) [44].

Q. Нео и соавт. (2018) провели метаанализ, в котором изучалась прогностическая роль экспрессии белка РНН3 у больных с различными злокачественными новообразованиями. В исследование были включены 4803 пациента. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что высокая экспрессия РНН3 может обладать предиктивным значением для низкой ОВ. Подгрупповой анализ показал, что высокая экспрессия РНН3 наблюдается при РМЖ (ОР 5,66; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,72–11,78;  $p < 0,001$ ) [20].

#### Определение чувствительности к гормональной терапии ESR1

При РМЖ около 70 % опухолей экспрессируют РЭ, что обуславливает их чувствительность к гормональному воздействию. Гормонотерапия играет важную роль как при резектабельном, так и при диссеминированном РМЖ. Существует ряд механизмов развития резистентности к гормонотерапии. Актуальные исследования свидетельствуют, что ключевую роль в развитии резистентности играет мутация гена рецептора эстрогенов ESR1. Большинство мутаций

этого гена (80 %) располагаются в зоне лигандсвязывающего домена, включающей в себя кодоны 534–538: D538G, Y537N/C/S, E380Q [45]. Данные мутации являются приобретенными, практически полностью отсутствуют при первичном РМЖ (<2 %) и возникают в метастатических опухолях в 25–30 % случаев на фоне терапии ингибиторами ароматазы. На первый взгляд, данная мутация может быть маркером резистентности к ингибиторам ароматазы. Однако ряд исследований свидетельствует о том, что выявление мутации *ESR1* является независимым фактором неблагоприятного прогноза как для БРВ, так и для ОВ [46–49].

Несмотря на эффективность гормонотерапии, эндокринная резистентность остается серьезной клинической проблемой [50]. Примерно у 20 % пациенток с ранними стадиями РМЖ впоследствии развивается резистентность к гормонотерапии, что приведет к прогрессированию заболевания в течение или после завершения адъювантной гормонотерапии.

Масштабные генетические исследования («Атлас») ракового генома (TCGA) привели к появлению новых представлений о многогранной генетике РМЖ [51]. Несмотря на ключевую роль РЭ в развитии люминального РМЖ, мутации гена *ESR1* возникают лишь в 0,5 % случаев, а амплификации гена *ESR1* – в 2,6 % [49]. С помощью метода цифровой полимеразной цепной реакции при исследовании 270 случаев раннего РМЖ Т. Takeshita и соавт. (2015) доложили о 2,5 % частоте встречаемости мутации *ESR1*, а Р. Wang и соавт. (2016) обнаружили даже более высокую встречаемость мутации – 7 % [52, 53].

Р. Jeselsohn и соавт. сравнили частоту мутаций при метастатическом и РЭ<sup>+</sup> раннем РМЖ. Частота мутаций всех исследованных генов при метастатическом и РЭ<sup>+</sup> раннем РМЖ была одинаковой, за исключением гена *ESR1*, что позволяет предположить роль данной мутации в развитии метастатической болезни [45].

#### Прогностическое значение рецепторов андрогенов

Прогностическая роль рецепторов стероидных гормонов при РМЖ известна давно. Однако роль РА и его терапевтическая значимость изучены недостаточно, большинство исследований по этой теме было проведено относительно недавно. Экспрессия РА наблюдается при 70 % РМЖ, а положительный по РА статус опухоли статистически значимо сопряжен с низким риском рецидива болезни и смерти [20, 54–58]. Ряд актуальных исследований *in vitro* продемонстрировал значимое влияние экспрессии РЭ на андрогензависимую стимуляцию роста клеток: андрогены ингибируют рост РА<sup>-</sup> и РЭ<sup>+</sup> клеток РМЖ, при этом стимулируют рост РА<sup>+</sup> и РЭ<sup>-</sup> клеток [56, 59]. При РЭ<sup>+</sup> люминальном РМЖ РА играют ингибирующую роль, но при этом их экспрессия может способствовать

росту РЭ<sup>-</sup> и РА<sup>+</sup> клонов клеток РМЖ [60, 61]. На основе этих данных был инициирован ряд клинических исследований по изучению РА при РЭ<sup>-</sup> РМЖ (например, трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ)) [59, 62].

ТНРМЖ характеризуется отсутствием экспрессии РЭ, РП, амплификации и/или гиперэкспрессии HER2. Данный молекулярный подтип встречается в 15–20 % всех случаев РМЖ. Для него свойственны более крупные размеры первичной опухоли, более высокая степень злокачественности, большее количество пораженных аксиллярных лимфатических узлов, относительно более низкая выживаемость по сравнению с другими подтипами РМЖ. Появляется все больше свидетельств того, что на молекулярном уровне ТНРМЖ является гетерогенным заболеванием [63–65].

Наличие РА наблюдается при 25–35 % ТНРМЖ. Отсутствие РА было связано с уменьшением БРВ и ОВ в сравнении с РА<sup>+</sup> ТНРМЖ. Снижение экспрессии АР было ассоциировано с возникновением отдаленных метастазов [62, 64, 66–69].

Распределение гетерогенного ТНРМЖ на различные подклассы на основании маркеров в перспективе может позволить выявить новые методики скринирования, прогностические модели, а также потенциальные терапевтические мишени. Для подразделения ТНРМЖ на 2 основных прогностических класса используется ИГХ-панель из 5 маркеров: РЭ, РП, HER2, EGFR, CK5/6. Выделяют базальный (EGFR и/или CK5/6<sup>+</sup>) и 5-негативный типы опухоли [70]. Данных об уровне экспрессии РА при этих вариантах ТНРМЖ относительно немного [18, 71].

В исследовании Р. Gasparini и соавт. (2014) экспрессию РА изучали с помощью ИГХ-метода в 678 случаях РМЖ (ТНРМЖ наблюдался в 396 случаях). Исследовали корреляцию экспрессии РА с течением заболевания, выживаемостью, подтипами ТНРМЖ, стадией заболевания, степенью злокачественности опухоли. Отдельно в 160 случаях ТНРМЖ было проведено профилирование экспрессии мРНК методом микроматричного анализа, проанализированы различия, связанные с экспрессией РА.

В ходе исследований ТНРМЖ был разделен на подтипы на основании ИГХ-профилей: базальный трижды негативный подтип (РЭ<sup>-</sup>, РП<sup>-</sup>, HER2<sup>-</sup>, CK5/6<sup>+</sup> и/или EGFR<sup>+</sup>) и 5-негативный (РЭ<sup>-</sup>, РП<sup>-</sup>, HER2<sup>-</sup>, CK5/6<sup>-</sup>, EGFR<sup>-</sup>). Морфологические результаты оценивались 3 патологами независимо друг от друга.

Из образцов опухоли была выделена РНК. В анализ включили 160 образцов ТНРМЖ, 59 образцов опухолей, соседствующих со здоровыми тканями, 54 образца с поражением аксиллярных лимфатических узлов. С помощью ИГХ-метода, помимо РЭ, РП, HER2, во всех образцах опухолей проводилось определение CK5/6, EGFR, *p53* и РА. При анализе

была изучена степень экспрессии РА в различных подтипах РМЖ. Экспрессия РА была значительно снижена в образцах ТНРМЖ и повышена при HER2<sup>+</sup> подтипах РМЖ, а также при РЭ<sup>-</sup> и РП<sup>-</sup> опухолях (рис. 3–5) [72]. Было проанализировано 678 образцов морфологического материала больных РМЖ (506 – протоковый рак, 44 – дольковый рак, 128 – иной или неопределенный гистологический вариант). При определении ИГХ-профиля было выявлено 396 случаев ТНРМЖ, 276 других подтипов (в 6 случаях данные об экспрессии HER2 отсутствовали).

Боле высокая встречаемость РА наблюдалась при HER2<sup>-</sup>, РЭ<sup>-</sup>, РП<sup>+</sup> опухолях. Распространенность последних была ниже при высокой степени злокачественности ( $p < 0,01$ ) и равномерно распределена при всех остальных вариантах; в 98,4 % (300/305) РА<sup>+</sup>

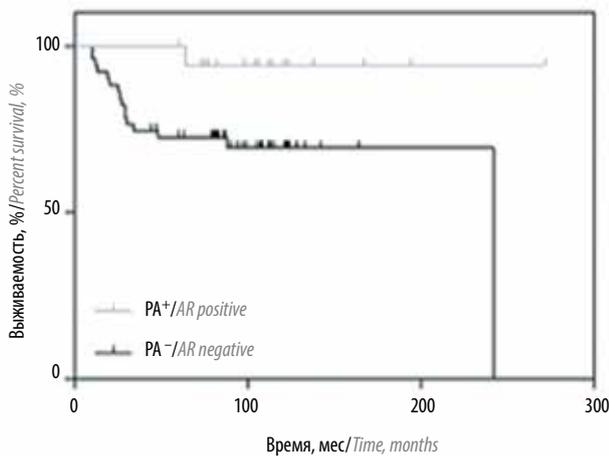


Рис. 3. Кривая выживаемость–время в зависимости от экспрессии рецепторов андрогенов (РА) при 5-негативном раке молочной железы  
Fig. 3. Curves demonstrating survival of patients with penta-negative breast cancer depending on their androgen receptor (AR) expression status

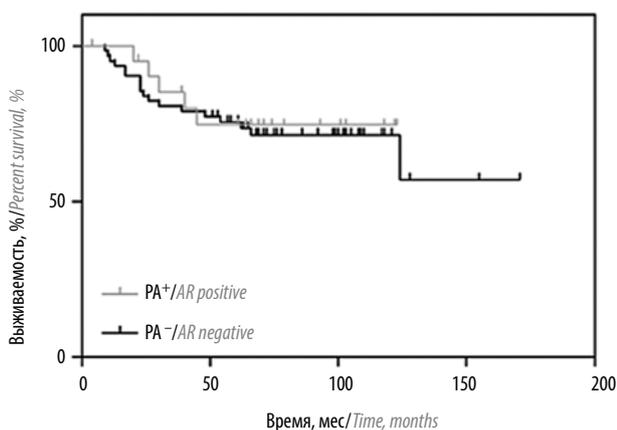


Рис. 4. Кривая выживаемость–время в зависимости от экспрессии рецепторов андрогенов (РА) при 5-негативном раке молочной железы  
Fig. 4. Curves demonstrating survival of patients with penta-negative breast cancer depending on their androgen receptor (AR) expression status

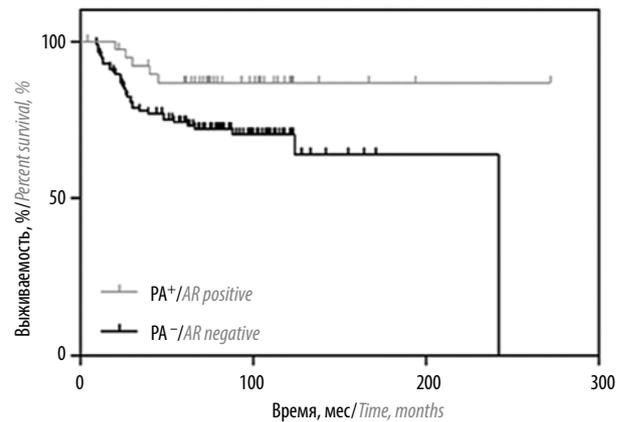


Рис. 5. Кривая выживаемость–время в зависимости от экспрессии рецепторов андрогенов (РА) при трижды негативном раке молочной железы

Fig. 5. Curves demonstrating survival of patients with triple-negative breast cancer depending on their androgen receptor (AR) expression status

образцов (97,8 % при ТНРМЖ и 98,6 % при остальных подтипах) экспрессия РА составила  $\geq 10$  %.

Дополнительно был изучен статус РА в метастатически пораженных лимфатических узлах при ТНРМЖ с помощью анализа мРНК и экспрессии белка. Для оценки экспрессии РНК было проанализировано 160 образцов опухолевого материала, 59 здоровых лимфатических узлов, 54 образца метастатически пораженных лимфатических узлов. Экспрессия мРНК РА при ТНРМЖ была существенно снижена как в первичной опухоли, так и в пораженных лимфатических узлах по сравнению со здоровой тканью молочной железы ( $p < 0,001$  для обеих оценок). При этом уровень экспрессии мРНК был существенно выше в метастатических лимфатических узлах по сравнению с первичными опухолями ( $p = 0,02$ ).

Для определения прогностической значимости определения экспрессии РА с помощью ИГХ-метода была проанализирована ОВ 173 пациенток с ТНРМЖ. Положительная экспрессия РА была связана с улучшением ОВ ( $p = 0,032$ ) при ТНРМЖ ( $n = 153$ ); изменения ОВ не отмечалось в группе опухолей базального типа ( $p$  незначимо;  $n = 86$ ); экспрессия РА позволяла выделить подкласс с наилучшей ОВ среди 5-негативных опухолей ( $n = 69$ ;  $p = 0,026$ ). При проведении многофакторного анализа не наблюдалось никакой связи между положительной экспрессией РА и благоприятным прогнозом в зависимости от категории TNM, степени гистологической злокачественности, гистологического типа и молекулярного подтипа.

Профили экспрессии мРНК в 160 случаях ТНРМЖ были стратифицированы в соответствии с ИГХ-статусом РА – отрицательным либо положительным. Как и ожидалось, мРНК РА была существенно более высокой при РА<sup>+</sup> опухолях (logFC 2,33;  $p < 0,01$ ).

Определение профиля экспрессии генов позволило дополнительно классифицировать ТНРМЖ на различные прогностические классы [29]. ИГХ-панель из 5 маркеров, которая включает РЭ, РП, HER2, EGFR и CK5/6, является наиболее широко применяемым подходом и позволяет разделять ТНРМЖ на 5NP и базальный варианты [70].

Значимой разницы экспрессии РА в первичной опухоли и метастазах отмечено не было. Тем не менее наличие 11 случаев с РА<sup>-</sup> лимфатическими узлами и РА<sup>+</sup> первичными опухолями позволяет предположить, что утрата РА может быть связана с процессом метастазирования. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что экспрессия *p53* была одинаковой в первичной опухоли и метастазах во всех 11 случаях.

С прогностической точки зрения экспрессия РА была связана с улучшением ОВ ( $p = 0,032$ ). Все же при многофакторном анализе данный результат не был подтвержден. Это может быть обусловлено относительно небольшим количеством проанализированных случаев ( $n = 153$ ). Существуют данные других исследований, где наличие РА в опухоли также улучшает ОВ [71].

Никакого существенного различия в экспрессии РА между первичными и метастатическими опухолями не наблюдалось. Одиннадцать РА<sup>-</sup> метастатических опухолей в сочетании с РА<sup>+</sup> первичными опухолями могут указывать на то, что потеря РА может быть связана с метастатическим процессом. Это подтверждается наличием одинаковой экспрессии *p53* в парных образцах.

Вышеуказанные данные говорят в пользу прогностической значимости экспрессии РА при ТНРМЖ. Различный уровень экспрессии при подтипах ТНРМЖ подчеркивает их фенотипическую и молекулярную гетерогенность.

### Прогностическое значение FOXA1

Одним из актуальных прогностических маркеров и новой терапевтической мишенью является белок FOXA1. Целый ряд исследований свидетельствует о том, что экспрессия FOXA1 наблюдается при многих видах злокачественных новообразований, включая РМЖ. Высокая его экспрессия ассоциирована с благоприятным прогнозом, кроме того, экспрессия FOXA1 коррелирует с РЭ<sup>+</sup> статусом опухоли, в особенности при люминальном А-подтипе РМЖ [73–76].

FOXA1, известный еще как ядерный фактор гепатоцитов 3 $\alpha$ , изначально был выделен как транскрипционный фактор регуляции специфических для печени генов транстретина (Ttr) и  $\alpha$ 1-антитрипсина (Serpin A1) [77]. FOXA1, как член семейства транскрипционных факторов FOX, экспрессируется не только в ткани печени, но и в тканях молочной и поджелудочной желез, мочевого пузыря, предстательной железы, толстой кишки и легкого. Белок

способен соединяться с промоторами более чем 100 генов, участвующих в регуляции клеточных сигналов и клеточного цикла [78]. FOXA1 содержит в себе ДНК-связывающий домен, который находится в центре белка и состоит из 3  $\alpha$ -цепей и 2 крупных петель, или «крыльев», подобных форме бабочки. FOXA1 содержит ядерные последовательности, гомологичные N- и C-концевым доменам. Таким образом, присоединение FOXA1 к нуклеосомам индуцирует формирование интерхроматина, что обеспечивает вовлечение других транскрипционных факторов [19].

Способность FOXA1 к ремоделированию гетерохроматина обеспечивает механическую поддержку для того, чтобы FOXA1 запускал транскрипционные каскады, участвующие как в обычной, так и в патологической пролиферации. FOXA1 необходим для формирования ткани молочной железы и РЭ<sup>+</sup> клеток. Суммируя его значимость, отметим, что белок необходим для экспрессии 50 % РЭ-ассоциированных генов [79]. В том случае, когда FOXA1 находится в неактивном состоянии в клетках РЭ<sup>+</sup> РМЖ, возникает существенное снижение доступности хроматина вместе с нарушением связывания РЭ с более чем 90 % РЭ-ассоциированных факторов.

Спектр различных исследований продемонстрировал, что FOXA1 может проявлять себя как индуктор и супрессор роста. В качестве стимулятора FOXA1 функционирует как иницирующий фактор, соединяющийся с хроматином, деконъюгирующий хроматин и способствующий присоединению РЭ- $\alpha$  к своим таргетным генам, таким как *TFF1* [80]. В дополнение к активности, модулирующей РЭ, FOXA1 также непосредственно связывается с промотором рецептора РЭ-1 и необходим для экспрессии мРНК РЭ в клетках РМЖ, причем он нужен не только для активности РЭ, но и для их экспрессии [81]. В качестве супрессора для FOXA1 были обнаружены 2 механизма: подавление метастатической прогрессии и дифференциальная регуляция РЭ-зависимого сигнального пути [78]. Продемонстрировано, что гиперэкспрессия FOXA1 может подавлять метастатическое прогрессирование за счет влияния на *BRCA*-ассоциированный регулятор клеточного цикла белок *p27* и усиления экспрессии E-кадгерина. FOXA1 связывается с промотором *p27* и содействует действию *BRCA1*. Аналогично этому, FOXA1 непосредственно стимулирует транскрипцию гена E-кадгерина, индукция экспрессии которого снижает миграционную способность опухолевых клеток. Активация *CDH1* обнаруживается и в отсутствие экспрессии РЭ, что поддерживает версию о том, что FOXA1 имеет РЭ-независимую роль в формировании более дифференцированного люминального клеточного фенотипа. С другой стороны, FOXA1 ингибирует РЭ-зависимый сигнальный путь в РЭ- $\alpha$ <sup>+</sup> клетках и подавляет клеточный рост.

Двойственная роль FOXA1 при РМЖ демонстрирует противоречивые результаты: белок имеет свойство опухолевого промотора на начальных стадиях заболевания и опухолевого супрессора в более позднем периоде. Хотя все факторы, способствующие повышению активности РЭ- $\alpha$ , могут считаться негативными для опухолевого роста, FOXA1 не попадает в данную категорию [82]. В связи со сложным взаимодействием между РЭ и ассоциированными сигнальными путями пересечение между FOXA1 и РЭ способствует экспрессии генов, ассоциированных с дифференцировкой [82]. Таким образом, FOXA1 благоприятствует возникновению высокодифференцированного РМЖ с высокой экспрессией РЭ, что является положительным прогностическим фактором. Кроме того, FOXA1 является обязательным для ответа на тамоксифен даже в тех случаях, когда имеется резистентность [83].

Экспертный совет консенсуса Сан-Галлен рекомендовал исследование маркеров пролиферации или определение генетических профилей для определения прогноза и выбора надлежащего системного лечения в дополнение к традиционным стандартным параметрам, таким как стадия заболевания, степень злокачественности, рецепторный статус, HER2-статус [84]. Несмотря на превосходные результаты использования таких методик, как Oncotype Dx и MammaPrint, для оценки генетического профиля, данная методика является дорогостоящей и невалидизированной процедурой для использования в рутинной практике [85]. На основании того, что наблюдалась отрицательная корреляция экспрессии FOXA1 с частотой рецидива болезни, авторы предположили, что белок может являться более экономически эффективным маркером, нежели Oncotype Dx.

Клиническая значимость экспрессии FOXA1 изучалась в различных когортах пациенток. Отмечено, что экспрессия белка в здоровой ткани молочной железы наблюдается в ядрах небольшого количества люминальных клеток и отсутствует в цитоплазме [86]. Уровень экспрессии в опухолевых клетках находится в диапазоне от слабой (11,5 %) до высокой (55,1 %). Частота экспрессии в опухоли – 41,51–85,90 %, медиана частоты – 77,97 %.

По данным упомянутых исследований, экспрессия FOXA1 тесно связана с экспрессией РЭ. Кроме того, имеются положительная корреляция экспрессии FOXA1 с люминальным подтипом и отрицательная корреляция с базальным подтипом. Фактически экспрессия FOXA1 оказалась важным предиктором выживаемости в дополнение к очевидной связи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Как показал однофакторный анализ, определение уровня экспрессии FOXA1 имеет существенное значение при оценке прогностического риска у больных РМЖ при таких стандартных факторах, как размер

первичной опухоли, статус аксиллярных лимфатических узлов, степень злокачественности, экспрессия РЭ и HER2. Однако является ли экспрессия FOXA1 независимым предиктором при многофакторном анализе, на данный момент не определено [87, 88].

Высокая экспрессия FOXA1 значимо коррелирует с благоприятным прогнозом независимо от уровня Ki-67 при гормоноположительном РМЖ. Любопытно, что среди больных гормоноположительным и HER2-РМЖ с высокой экспрессией FOXA1 не наблюдалось значимой разницы в БРВ между больными, получавшими адъювантную гормонотерапию и АХТ с последующей гормонотерапией [89]. Такие результаты позволяют предположить, что FOXA1 является полезным маркером выявления когорты пациенток с благоприятным прогнозом при гормоноположительном, HER2-РМЖ, которые не нуждаются в проведении АХТ.

В исследовании М. Kawase и соавт. (2013) была проанализирована экспрессия FOXA1 (наряду с другими прогностическими факторами, такими как РЭ и Ki-67) до и после лечения с целью изучения прогностической и предиктивной значимости у больных РЭ<sup>+</sup> HER2- ранним РМЖ, получавших антрациклин- и таксансодержащие режимы неадъювантной химиотерапии (НАХТ). Значимого снижения экспрессии FOXA1 на фоне НАХТ, в отличие от остальных параметров, не наблюдалось. Высокая экспрессия FOXA1 в постнеоадъювантных образцах опухоли демонстрировала значимую корреляцию с увеличением БРВ [75].

В большинстве исследований не наблюдалось корреляции между экспрессией FOXA1 и такими клинико-морфологическими параметрами, как возраст, размер первичной опухоли, статус аксиллярных лимфатических узлов, экспрессия HER2. Но была выявлена положительная корреляция между экспрессией FOXA1 и РЭ, РП и отрицательная корреляция со степенью злокачественности, Ki-67, CK5/6, CK15 [73, 74, 76, 88]. Анализ выживаемости в прошлом продемонстрировал, что экспрессия РЭ и РП в опухоли ассоциирована с улучшением выживаемости. Опухоли с более высокой степенью злокачественности, большим размером, поражением аксиллярных лимфатических узлов, высоким уровнем Ki-67, CK5/6 и CK14 значимо коррелировали с низкой выживаемостью при РМЖ [8]. К тому же экспрессия FOXA1 отрицательно коррелировала с другими клинико-морфологическими параметрами, такими как СК17, Е-кадгерин и Ноттингемский прогностический индекс, которые свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. На основании упомянутой корреляции высокий уровень экспрессии указывает на то, что данный маркер может занять самостоятельную предиктивную роль при РМЖ.

Гиперэкспрессия FOXA1 изучалась при различных новообразованиях и продемонстрировала корреляцию с благоприятным прогнозом. Общий период

наблюдения составил 44–185 мес. В ряде одних исследований FOXA1 оказался значимым предиктором ОВ, в других он продемонстрировал себя как значимый предиктор БРВ [73, 74, 76, 88].

С. Хи и соавт. (2015) провели ретроспективное исследование предиктивной значимости FOXA1 для оценки чувствительности опухоли к химиотерапии у больных РМЖ, нуждавшихся в проведении неoadъювантного лечения. Было изучено 123 случая РЭ<sup>+</sup> РМЖ за период с 2002 по 2012 г., при которых больным проводили биопсию опухоли до начала лечения, НАХТ, а в последующем оценивался морфологический ответ.

Экспрессия FOXA1 до проведения терапии коррелировала с низкой чувствительностью опухоли к НАХТ при РЭ<sup>+</sup> (люминальном А и В типов) РМЖ ( $p = 0,002$ ;  $0,001$  и  $0,049$  соответственно). Была обнаружена существенная взаимосвязь между изменением экспрессии FOXA1 после НАХТ и химиочувствительностью ( $p = 0,024$ ). Многофакторный анализ выявил: экспрессия FOXA1 до проведения НАХТ является независимым предиктором химиочувствительности при РЭ<sup>+</sup> люминальном типе А РМЖ (ОР 0,163, 95 % ДИ 0,053–0,500,  $p = 0,002$ ; ОР 0,055, 95 % ДИ 0,008–0,353,  $p = 0,002$ ). Кроме того, изменение экспрессии FOXA1 после НАХТ оказалось независимым предиктором химиочувствительности при люминальном типе В (ОР 0,153; 95 % ДИ 0,035–0,665;  $p = 0,012$ ). Таким образом, уровень экспрессии FOXA1 может являться независимым предиктором ответа [90].

J. Shou и соавт. (2016) провели крупный метаанализ для оценки прогностической значимости FOXA1 при РМЖ. Было изучено 9 крупных исследований, суммарно включавших 6386 больных РМЖ. В 5 исследованиях целью изучения стала БРВ, в остальных 4 – ОВ. Метаанализ продемонстрировал, что высокая экспрессия FOXA1 имела положительную корреляцию с БРВ (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,23–0,81;  $p < 0,05$ ) и ОВ (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,26–0,60;  $p < 0,05$ ) у больных РМЖ, при этом экспрессия FOXA1 имеет обратную корреляцию со статусом HER2. Таким образом, высокая экспрессия FOXA1 связана с благоприятными результатами лечения РМЖ [91].

S. Guiu и соавт. (2018) провели ретроспективную оценку прогностической значимости FOXA1 и РА при нематастатическом РМЖ. Экспрессию РА и FOXA1 оценивали с помощью ИГХ-метода в 333 случаях нематастатического ТНРМЖ. Положительным считался уровень экспрессии  $\geq 1$  %. Дополнительно оценивали лимфоцитарную инфильтрацию, экспрессию PD-L1, мутации *PIK3CA*, дефекты гена *PTEN* и метилирование промотора *BRCA1*.

У наибольшего числа пациенток (42,4 %) отмечалась экспрессия РА и FOXA1. Для этой когорты больных были характерны более зрелый возраст, высокая

степень злокачественности опухоли, высокая частота мутаций *PIK3CA*. У них реже встречались метилирование промотора *BRCA1*, дефекты гена *PTEN*, экспрессия PD-L1. БРВ и ОВ при РА<sup>+</sup> FOXA1<sup>+</sup> ТНРМЖ при медиане наблюдения 7,8 года в сравнении с опухолями РА<sup>+</sup>/FOXA1<sup>-</sup> и РА<sup>-</sup> были значительно ниже: 66,8; 79,1 и 79,7 % ( $p = 0,020$ ) и 76,6; 76,4 и 84,8 % соответственно ( $p = 0,024$ ).

Наличие экспрессии РА и FOXA1 при ТНРМЖ определяет неблагоприятное течение заболевания, характеризующееся снижением БРВ и ОВ [92].

### Прогностическое значение *p53*

Ген *p53* был первым обнаруженным геном-супрессором опухолевого роста. Функция его заключается в подавлении пролиферации и уничтожении атипичных клеток. В условиях нормального функционирования клеток ген находится в неактивном состоянии. Активация же его происходит в условиях клеточного стресса, она приводит к увеличению уровня белка *p53*, связывающей ДНК активности, усилению транскрипции ряда генов. Несколько независимых сигнальных путей активации гена *p53* зависят от регуляторных киназ.

Герминальные мутации *p53* часто встречаются при наследственном синдроме Ли–Фраумени, который приводит к повышению риска развития РМЖ [93]. Это свидетельствует о значительной роли инактивации гена *p53* в возникновении РМЖ и является основанием для его изучения. Распространенное явление при РМЖ – потеря гомозиготности *p53*. P. D. Pharoah и соавт. (1999) провели подробный метаанализ, позволивший установить, что только в 20 % случаев РМЖ экспрессирует мутантный ген *p53*. Как отметили T. Sorlie и соавт. (2001), мутация *p53* встречается в 30 % случаев у больных РМЖ [94]. Хотя общая частота мутаций гена *p53* составляет 20–30 %, отдельные варианты РМЖ сопровождаются их более высокой частотой, которая, например, отмечена у носителей герминальной мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* [95, 96]. При медулярном РМЖ мутация *p53* встречается в 100 % случаев [97].

Несмотря на подробное изучение гена, абсолютное число мутаций *p53* при РМЖ значительно ниже, чем при других злокачественных опухолях. Существуют данные, свидетельствующие о том, что при «диком» типе гена *p53* в части случаев окрашивается только цитоплазма [98]. Отсутствие белка *p53* в ядре клетки является следствием механизма инактивации гена *p53*, не зависящего от мутации. Инактивация может происходить на уровне белков, как подавляющих, так и стимулирующих транскрипцию гена. Одним из таких механизмов может являться ген *ATM*, мутация которого приводит к возникновению синдрома атаксии-телеангиэктазии. Его мутация часто

встречается при злокачественных новообразованиях, в том числе при РМЖ [99]. Низкая экспрессия гена *ATM* или ее отсутствие часто бывают отмечены при спорадическом РМЖ, а в небольшой части случаев наблюдаются как низкая экспрессия *ATM*, так и мутация гена *p53* [100]. Уровень мРНК гена *p53* при РМЖ значительно ниже, чем в нормальных клетках эпителия молочной железы. Детальный анализ промотора *p53* выявил наличие нескольких гомеодоменов для белка гомеобокса *HoxA5*, регулирующего экспрессию гена *p53*. В значительной части случаев РМЖ экспрессия *HoxA5* существенно снижена. Снижение активности *HoxA5*, приводящее к уменьшению экспрессии *p53*, является еще одним из механизмов подавления функции гена [101].

Взаимосвязь нарушения функции *p53* и клинических результатов при РМЖ является предметом множества исследований. Способность этого гена влиять на биологические особенности заболевания была описана R. Mazars и соавт. (1992) в работе, продемонстрировавшей наличие мутации *p53* при агрессивном течении РМЖ. Данная взаимосвязь подтверждена и в крупном метаанализе, посвященном влиянию соматических мутаций *p53* на прогноз при РМЖ [102, 103].

Описана возможная корреляция между вариантами мутации гена *p53* и вариантами клинического течения РМЖ. В исследовании J. Alsner и соавт. (2000) продемонстрировано, что мутации, затрагивающие аминокислоты, необходимые для связывания ДНК, ассоциированы с крайне агрессивным течением заболевания, в то время как нулевые или миссенс-мутации не показали определенных результатов [104].

Исследования, посвященные оценке влияния *p53* на чувствительность опухоли к химиотерапии, демонстрируют противоречивые результаты. При РМЖ определенные мутации коррелируют с первичной резистентностью к антрациклинам и, соответственно, могут являться предиктивным фактором раннего прогрессирования заболевания [105, 106]. В исследовании D. Kandioler-Eckersberger и соавт. (2000) опухоли с наличием мутации *p53* лучше отвечали на химиотерапию паклитакселом [107].

A. Dumay и соавт. (2013) изучили статус мутации гена *p53* в 572 случаях РМЖ, разделенных на люминальную, базальную и молекулярную апокринную подгруппы. Наименьшая частота мутаций (26 %) наблюдалась в подгруппе люминальных опухолей, а наибольшая – в подгруппе базальных (88 %). При люминальных опухолях наблюдалась существенно высокая частота замен (82 % против 65 %), преимущественно А/Т на G/C (31 % против 15 %), тогда как при апокринных и базальных опухолях наблюдалась гораздо более высокая частота сложных мутаций (делаций, инсерций) (36 и 33 % соответственно против 18 %).

Миссенс-мутации встречались чаще при люминальных опухолях (75 % против 54 %), в то время как при базальных чаще встречались мутации с иссечением (43 % против 25 %), приводящие к потере функции или экспрессии [108].

T. Maeda и соавт. (2015) провели и оценили ИГХ-экспрессию СК5/6, РА и *p53* в качестве потенциальных прогностических маркеров для проведения АХТ при ТНРМЖ. Экспрессия параметров оценивалась с помощью ИГХ-исследования. Низкая экспрессия РА коррелировала с поздними стадиями заболевания ( $p < 0,05$ ) и малой степенью дифференцировки ( $p < 0,05$ ). Экспрессия СК5/6 и *p53* не имела корреляций с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. При ИГХ-профиле экспрессии СК5/6<sup>-</sup>, РА<sup>-</sup>, *p53*<sup>+</sup> БРВ и ОВ были наихудшими. И наоборот, при РА<sup>+</sup> и *p53*<sup>-</sup> ТНРМЖ наблюдался благоприятный прогноз. Анализ экспрессии показал, что не было ни одного образца, где бы наблюдалась экспрессия РА и СК5/6 одновременно. Экспрессия *p53* была выше у пациенток с РА<sup>-</sup> ТНРМЖ ( $p < 0,05$ ) в сравнении с другими когортами. Результаты исследования позволяют предположить, что гиперэкспрессия *p53* коррелирует с неблагоприятным прогнозом [109].

L. Peng и соавт. (2016) провели метаанализ 4288 случаев РМЖ из 16 различных исследований, среди которых была 681 носительница мутации гена *BRCA1*, 336 носительниц мутации *BRCA2*. Мутация *BRCA1* была значимо ассоциирована с гиперэкспрессией гена *p53* в сравнении с *BRCA2* (ОР 1,851; 95 % ДИ 1,393–2,458) или с пациентками с отсутствием мутаций (ОР 2,503; 95 % ДИ 0,670–1,158). Значимой разницы в экспрессии *p53* между группой пациенток с мутациями *BRCA2* и группой без мутаций не отмечалось (ОР 0,881; 95 % ДИ 0,670–1,158) [110].

#### Прогностическое значение маркеров базального рака молочной железы: СК5/6, EGFR

**СК5/6.** Цитоскелет клеток молочной железы состоит из 3 типов филаментов: актиновых микрофиламентов, промежуточных филаментов и микротрубочек [111]. Экспрессия белков промежуточных филаментов, в частности СК, характерна для клеток эпителиального типа.

В здоровой ткани молочной железы в люминальных эпителиальных и в миоэпителиальных клетках бывают различные типы СК. В миоэпителиальных/базальных клетках встречаются SMA и СК5, СК14, СК17 [111]. В нормальной ткани молочной железы может быть небольшое количество клеток, положительных по СК5/6 и отрицательных по СК8, СК18, СК19, SMA. Они располагаются в люминальном слое и имеют морфологические признаки стволовых клеток, которые обладают способностью дифференцироваться в железистый или базальный фенотип.

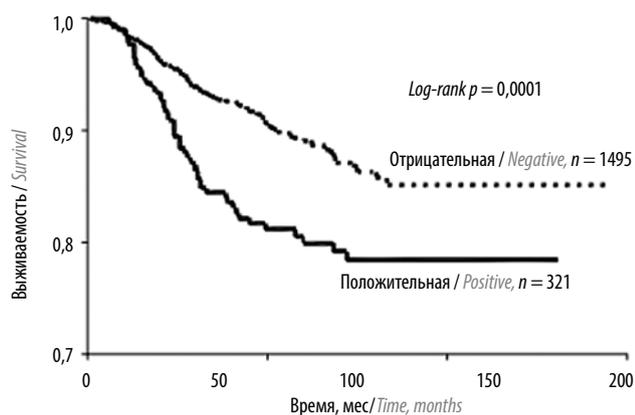


Рис. 6. Кривая выживаемость–время в зависимости от экспрессии CK5/6

Fig. 6. Curves demonstrating survival depending on CK5/6 expression status

Современные технологии анализа генома позволили выделить 4 различных подтипа РМЖ. В 2 из них имеется генетический профиль, характерный для базального и люминального фенотипов [8]. В последующих исследованиях была выявлена статистически значимая связь подтипа РМЖ с ОВ и БРВ [94].

С целью изучения экспрессии базальных и люминальных СК D. M. Abd El-Rehim и соавт. (2004) провели ретроспективное ИГХ-исследование 1994 случаев инвазивного РМЖ. Целями исследования были оценка частоты экспрессии каждого подтипа кератинов, выяснение связи с другими факторами, прогностическая значимость. Дополнительно оценивали экспрессию SMA и РЭ. Для большинства образцов опухолей, положительных по СК7/8, СК18 и СК19, характерных для дифференцированного железистого фенотипа, были свойственны благоприятный прогноз, РЭ<sup>+</sup>-статус и более пожилой возраст. Экспрессия же базальных маркеров была связана с неблагоприятным прогнозом, РЭ<sup>-</sup>-статусом и более молодым возрастом пациенток. Многофакторный анализ продемонстрировал, что СК5/6 является независимым предиктором уменьшения БРВ и ОВ (рис. 6) [112].

М. Kaуahaп и соавт. (2014) провели ретроспективное исследование экспрессии PA, СК5/6, Ki-67 при 86 случаях инвазивного РМЖ со стадиями I, IIa, IIb. В когорте пациенток присутствовали 4 молекулярных подтипа РМЖ. Люминальный A ( $n = 41$ ), люминальный B ( $n = 14$ ), HER2<sup>+</sup> ( $n = 14$ ), трижды негативный ( $n = 17$ ). Среднее время наблюдения составило  $17,46 \pm 11,7$  мес. Положительная экспрессия СК5/6 чаще встречалась в группе с HER2<sup>+</sup> и в группе ТНРМЖ ( $p = 0,001$ ). Влияния экспрессии СК5/6 на выживаемость в исследуемой когорте пациенток выявлено не было [113].

Y. Yue и соавт. (2016) провели проспективное исследование 192 случаев резектабельного ТНРМЖ у пациенток, получавших хирургическое лечение в период с 2008 по 2012 г. Оценивалась взаимосвязь БРВ и ОВ с экспрессией таких факторов, как p53, Ki-67, СК5/6 и EGFR. Учитывался также ряд клинико-морфологических параметров: возраст, размер опухоли, степень злокачественности, статус аксиллярных лимфатических узлов, стадия заболевания. Медиана возраста составила 57 лет (28–92 года). EGFR и СК5/6 были значимыми прогностическими параметрами при пороговых значениях 15 % ( $p = 0,001$ , AUC = 0,723) и 50 % ( $p = 0,006$ , AUC = 0,675) соответственно. На основе пороговых значений когорта была разделена на 2 группы: EGFR  $\leq 15$  %; СК5/6  $\leq 50$  % и EGFR  $> 15$  %; СК5/6  $> 50$  %. В группе пациенток с высокой экспрессией обоих маркеров наблюдалась более низкая выживаемость (средняя БРВ – 25 мес, частота события – 41,7 %) в сравнении с группой пациенток, где наблюдалась высокая экспрессия одного из маркеров (средняя БРВ – 34 мес, частота события – 25,5 %) [114].

A. E. Abdelrahman и соавт. (2017) провели исследование экспрессии EGFR и СК5/6, а также оценку влияния уровня экспрессии на эффект НАХТ и выживаемость у больных ТНРМЖ. Была проанализирована экспрессия EGFR и СК5/6 у 35 больных ТНРМЖ с помощью метода ИГХ: 57,1 % случаев ТНРМЖ были положительны по СК5/6. Установлена статистически значимая связь экспрессии СК5/6 со степенью злокачественности опухоли, малой эффективностью НАХТ, низкой БРВ и ОВ ( $p = 0,07$ ; 0,048; 0,043;  $< 0,001$  соответственно) [115].

V. Adamo и соавт. (2017) провели ретроспективное исследование прогностической роли 4 молекулярных факторов: PA, E-кадгерина, Ki-67 и базального цитокератина СК5/6. В исследование были включены 99 больных ТНРМЖ, получивших НАХТ или АХТ. Экспрессия факторов проводилась с помощью метода ИГХ. У пациенток с отсутствием экспрессии СК5/6 при однофакторном и многофакторном анализах отмечалось уменьшение БРВ ( $p = 0,2$  и  $p = 0,002$  соответственно) [114].

Экспрессия СК5/6 может служить маркером выявления больных ТНРМЖ с низкой ожидаемой выживаемостью и неэффективностью НАХТ.

**EGFR.** EGFR и HER2 – рецепторы тирозинкиназы из семейства ErbB, наиболее часто участвующие в канцерогенезе. EGFR – трансмембранный рецептор, состоящий из экстрацеллюлярного лигандсвязывающего домена и внутриклеточного домена, обладающего тирозинкиназной активностью. EGFR активируется посредством присоединения его лигандов: эпидермального фактора роста (EGF) и трансформирующего фактора роста альфа (TGF- $\alpha$ ). Гиперэкспрессия EGFR

при РМЖ наблюдается в 14–91 % случаев [116]. Чаще всего EGFR встречается при ТНРМЖ и воспалительном РМЖ [117].

Гиперэкспрессия EGFR при РМЖ ассоциирована с исходно большим размером первичной опухоли, низкой дифференцировкой и неблагоприятным прогнозом [118]. Хотя гиперэкспрессия EGFR встречается при всех подтипах РМЖ, наибольшая частота ее наблюдается при ТНРМЖ и первичном отечно-инфильтративном РМЖ [119].

G. Gonzalez-Conchas и соавт. (2017) провели мета-анализ с целью оценки влияния EGFR на БРВ и ОВ у больных ранним РМЖ. Всего было проанализировано 53 исследования, 21 418 случаев РМЖ. Гиперэкспрессия EGFR была обнаружена у 27 % изученной популяции. В основной анализ были включены 4587 пациенток с соотношением рисков для ОВ и 8747 больных с соотношением рисков для БРВ. Гиперэкспрессия была ассоциирована со снижением ОВ (ОР 1,98; 95 % ДИ 1,59–2,47;  $p < 0,001$ ) и БРВ (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,30–1,95;  $p < 0,001$ ). Негативное влияние гиперэкспрессии EGFR на БРВ было наибольшим для больных ТНРМЖ (ОР 2,35 против ОР 1,45 соответственно;  $p = 0,01$ ) [120].

Гиперэкспрессия EGFR ассоциирована со снижением БРВ и ОВ при раннем РМЖ. У больных ТНРМЖ с гиперэкспрессией EGFR показатели БРВ и ОВ существенно хуже в сравнении с ТНРМЖ без гиперэкспрессии EGFR.

#### Прогностическое значение иммунологических маркеров, связанных с TILs: CD4, CD8, PD-L1, FOXP3

Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TILs), широко изучены при различных злокачественных новообразованиях. TILs являются следствием ответа иммунной системы больного на злокачественную опухоль. Они представляют гетерогенную популяцию мононуклеарных клеток: CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-клеток, В-клеток, миелоидных супрессорных клеток, макрофагов и пр. Иммуносупрессивные факторы микроокружения опухоли, ингибирующие функцию TILs, включают в себя иммуносупрессивные клетки, цитокины, продуцируемые опухолевыми и мезенхимальными клетками, коингибирующие лиганды, продуцируемые опухолевыми клетками. Высокая плотность TILs связана с благоприятным прогнозом при некоторых подтипах РМЖ, включая HER2<sup>+</sup> подтип, ТНРМЖ. Стромальные TILs ассоциированы с большей частотой полного морфологического ответа на фоне НАХТ, уменьшением риска рецидива болезни, увеличением ОВ при ранних стадиях ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup> РМЖ у пациенток, получающих системную адъювантную терапию.

Впервые TILs были описаны при медулярном РМЖ – гистологическом варианте рака, характеризу-

ющемся лимфоцитарной инфильтрацией, отсутствием РЭ, экспрессией РП, гиперэкспрессией HER2 и относительно благоприятным прогнозом [121]. Лимфоцитарная инфильтрация наиболее характерна для HER2<sup>+</sup> РМЖ и ТНРМЖ. Выделяют внутриопухолевую и стромальную лимфоцитарную инфильтрацию [122]. Существует ряд фактов, которые свидетельствуют о наличии значимой взаимосвязи TILs (в особенности стромальных) со снижением риска рецидива заболевания и смертности как при HER2<sup>+</sup> РМЖ, так и при ТНРМЖ [71, 153]. Кроме того, есть данные о связи TILs в остаточной опухоли после проведения НАХТ с прогнозом заболевания [123]. Более высокая плотность TILs в материале трепанобиопсии до начала лечения является прогностическим маркером полного морфологического ответа при проведении НАХТ [124]. Очевидная связь между высокой плотностью TILs и благоприятными клиническими результатами привела к тому, что экспертная группа сформулировала рекомендации для оценки и подсчета TILs при РМЖ, которые позволят тщательно собирать данные для анализа и их последующего клинического применения [36].

Хотя клетки, инфильтрирующие опухоль, названы лимфоцитами, морфологически они мононуклеарные, а фактически состоят из смешанной популяции клеток, включающей в себя не только цитотоксические и супрессорные Т- и В-лимфоциты, но и НК-клетки, плазматические клетки, макрофаги, дендритные клетки и миелоидные клетки-предшественники. С момента появления ингибиторов контрольных точек широкий интерес проявляется к более точному определению состава популяции TILs с целью определения предиктивных маркеров, которые позволят идентифицировать опухоли, наиболее восприимчивые к терапии, с помощью ингибиторов контрольных точек.

Международная рабочая группа по изучению TILs создала рекомендации по оценке TILs при РМЖ [125]. Прежде всего группа рекомендует идентифицировать все мононуклеарные клетки в пределах первичной опухоли как TILs, за исключением областей с некрозом, артефактами или гиалинозом. Трепанобиопсия может быть использована для оценки TILs до проведения НАХТ. Убедительных данных относительно значимости оценки TILs в остаточной опухоли после проведенной НАХТ не существует. Кроме того, рабочая группа рекомендовала различать внутриопухолевые и стромальные TILs и для оценки плотности изучать в первую очередь строму. Стромальные TILs – это лимфоциты, располагающиеся в строме между опухолевыми клетками, не контактирующие с ними непосредственно. Количество их оценивается как процент стромы, занятой TILs. Рабочая группа указывает на то, что передвижение клеток между опухолью и микроокружением стромы является динамическим процессом,

запечатленным статически на гистологическом препарате, и потому различия между внутриопухолевыми и стромальными TILs являются условными.

Определение стромальных TILs является более обоснованным из-за их преобладания, относительной легкости подсчета, а также на основании прогностической значимости. В качестве единицы измерения стромальных TILs рабочая группа рекомендует использовать полуквантили (например, <10 %, 10–20 % и т. д.), а не определенное количество процентов.

Несмотря на наличие убедительных данных, подтверждающих наличие связи между стромальными TILs и прогнозом при ранних стадиях РМЖ, требующих АХТ, и ТНРМЖ, требующего НАХТ, возможность клинического применения данного показателя остается неопределенной. В настоящее время нет достаточного уровня доказательности для применения параметра в качестве показателя для определенного вида лечения (например, для АХТ).

При опухолях, возникающих у пациенток с герминальной мутацией гена *BRCA1*, наблюдается большее количество TILs в сравнении со спорадическим РМЖ [126] в связи с нарушением гомологичной рекомбинации и, как следствие, репарации ДНК. Это приводит к большей неоантигенной нагрузке, что индуцирует иммунный ответ. Для *BRCA*-неассоциированного ТНРМЖ также характерно нарушение механизмов репарации ДНК из-за дефектов в других путях репарации (*PALB2*, *RAD51*) и повышенного уровня метилирования промотора *BRCA1*. Для опухолей с такими геномными дефектами характерна высокая плотность TILs, что является лишним подтверждением связи мутационной нагрузки и иммунного ответа [127]. С другой стороны, опухоли, которым свойственен дефект механизмов репарации ДНК вследствие герминальной или соматической мутации, более чувствительны к агентам, разрушающим ДНК (препаратам платины, алкилирующим агентам и антрациклинам). Потому в настоящее время нет ясности, обусловлен ли более благоприятный прогноз заболевания, связанный с TILs, эффективным иммунным ответом, большей чувствительностью опухоли к цитотоксическим агентам или же обеими причинами одновременно.

Несмотря на то что возникновение злокачественного новообразования происходит по причине ускользания опухоли от иммунной системы, связь между TILs и прогнозом заболевания свидетельствует о том, что иммунитет хозяина не перестает играть определенную роль даже после возникновения злокачественного новообразования. TILs состоят из гетерогенной популяции клеток, которые обладают как иммуностимулирующими, так и иммуносупрессивными свойствами, определенный баланс данных эффектов способствует устойчивости опухоли [128].

Некоторые клетки популяции TILs подавляют прогрессирование опухоли –  $CD8^+$  Т-клетки, клетки-хелперы  $CD4^+$  (Th1), NK-клетки. Другая часть популяции способствует прогрессированию опухоли – Th2, стволовые клетки, регуляторные Т-клетки. Субпопуляции макрофагов и дендритных клеток могут обладать подавляющим действием (M1, DC1) или стимулирующим (M2, DC2), в то время как популяции других клеток могут обладать или подавляющим, или стимулирующим действием, включая В-клетки и клетки Th17 [125].

Субпопуляции TILs могут оцениваться с помощью различных методик, таких как ИГХ, гибридизация РНК *in situ*, проточная цитофлуориметрия. Анализ уровня экспрессии генов позволяет идентифицировать иммунные сигнатуры, отражающие состав популяции. К настоящему времени для классификации субпопуляций используется в основном ИГХ (в первую очередь антитела к  $CD4$ ,  $CD8$ ,  $CD25$ ,  $FOXP3^+$ ). На основании этой методологии основными типами иммуносупрессивных клеток, входящих в состав TILs, являются регуляторные Т-клетки ( $CD4^+$ ,  $CD25^+$ ,  $FOXP3$ ) и миелоидные супрессорные клетки [129]. Регуляторные Т-клетки продуцируют RANK-лиганд, который связывается рецептором активатора фактора транскрипции каппа (RANK) [240]. Миелоидные супрессорные клетки подавляют пролиферацию Т-клеток путем продукции активных форм кислорода, нарушают связывание антиген-специфических белков с  $CD8$ -Т-клетками путем инактивации тирозинкиназ в  $CD8$ -рецепторах Т-клеток и ингибируют представление антигена опухолевыми клетками путем подавления экспрессии опухолевого главного комплекса гистосовместимости [129].

TILs – это только один из компонентов микроокружения опухоли, помимо мезенхимальных клеток и внеклеточного матрикса. Внеклеточный матрикс функционирует как структурный каркас, обеспечивает передачу биохимических и биомеханических сигналов, влияющих на рост, выживание, миграцию, дифференцировку клеток [131]. Взаимное влияние субпопуляций TILs и других компонентов микроокружения опухоли за счет цитокинов и хемокинов приводит к сложному взаимодействию, способному влиять как на стимуляцию, так и на подавление роста опухоли.

**Цитокины и хемокины:** клетки стромы и иммунной системы продуцируют различные цитокины, оказывающие регуляторное влияние на разные субпопуляции иммунных клеток. Например, TGF- $\beta$  подавляет транскрипцию генов в  $CD8^+$  Т-клетках, что приводит к нарушению цитолитической активности [132]. Опухолевые клетки выделяют лиганды (полипептидная последовательность главного комплекса гистосовместимости), которые приводят к истощению рецепторов Т-клеток и ослабляют реакции специфических

эффекторных клеток в ответ на опухолевые антигены [133]. Таким образом, цитокины, секретируемые в микроокружении опухоли, препятствуют презентации антигенов Т-клеткам и способны подавлять ответ последних на опухоль.

**Коингибирующие и костимулирующие рецепторы и лиганды:** активация Т-клеток зависит от распознавания антигенпредставляющих клеток хозяина и наличия коингибирующего или костимулирующего сигнала семейства CD28-B7 путем взаимодействия рецепторов и лигандов между Т-клетками, антигенпредставляющими или злокачественными клетками. Ряд B7-лигандов (PD-L1, B7-H3, B7х, HHLA2) ингибирует ответы Т-клеток в отношении опухолевых клеток. Экспрессия данных лигандов при РМЖ ассоциирована с неблагоприятными клиническими признаками [134]. Например, доказано, что экспрессия коингибирующего рецептора PD-1 связана с уменьшением ОВ при РМЖ [135].

На стимуляцию и функцию TILs влияет сложное взаимодействие неоантигенов, коингибирующих лигандов для опухоли, коингибиторных рецепторов для TILs, субпопуляций клеток в микроокружении опухоли.

S. Loi и соавт. (2013) впервые описали многообразие TILs в зависимости от подтипа РМЖ и взаимосвязь между TILs и прогнозом заболевания при ТНРМЖ. В исследовании 2 независимых патоморфолога оценивали TILs в образцах опухоли у 2009 больных РМЖ с поражением аксиллярных лимфатических узлов, участвовавших в исследовании BIG 02-98. Было установлено, что внутриопухолевые и стромальные TILs значительно выше при ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup> РМЖ в сравнении с РЭ<sup>+</sup> РМЖ. При анализе не было выявлено взаимосвязи между TILs и прогнозом при РЭ<sup>+</sup> РМЖ. При этом увеличение внутриопухолевых и стромальных TILs на каждые 10 % в группе больных ТНРМЖ сопровождалось уменьшением риска рецидива болезни на 17 и 15 % ( $p = 0,1$  и  $p = 0,025$ ) соответственно и уменьшением риска смерти на 27 и 17 % ( $p = 0,035$  и  $0,023$ ) соответственно независимо от режима химиотерапии [153]. В другом исследовании было проведено изучение 481 случая ТНРМЖ I–III стадии, включенного в 2 крупных исследования III фазы (ECOG 2197 и ECOG 1199). На каждое 10 % увеличение стромальных TILs наблюдалось снижение риска рецидива болезни на 14 %, снижение риска прогрессирования болезни на 18 %, снижение риска смертности на 19 %. Упомянутые исследования продемонстрировали, что стромальные TILs являются независимым прогностическим маркером улучшения БРВ и ОВ у больных с I–III стадиями ТНРМЖ.

Взаимосвязь TILs и прогноза заболевания оценивалась ретроспективно в работе M.V. Dieci и соавт. (2014). Было проанализировано 817 случаев РМЖ

с поражением или без такового аксиллярных лимфатических узлов, включенных в 2 крупных рандомизированных исследования. В группе случаев с ТНРМЖ внутриопухолевые и стромальные TILs были ассоциированы с ростом БРВ. Увеличение TILs на 10 % было значимо связано с уменьшением риска рецидива болезни на 14 и 13 % (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,78–0,94 и ОР 0,87; 95 % ДИ 0,80–0,94) соответственно. TILs оказались прогностически благоприятным фактором как при проведении АХТ, так и в ее отсутствие [123]. В другом многоцентровом исследовании III фазы FinHER, посвященном проведению АХТ, были включены 1010 больных РМЖ высокого риска с поражением или без таковых аксиллярных лимфатических узлов. В анализируемой группе пациенток с ТНРМЖ ( $n = 134$ ) повышение уровня TILs на каждые 10 % сопровождалось снижением риска рецидива болезни на 13 % (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,61–0,98;  $p = 0,02$ ). Таким образом, ряд независимых исследований подтвердил прогностическую роль TILs при резектабельном ТНРМЖ.

У пациенток с экспрессией PD-L1  $\geq 1$  % при применении атезолизумаба 840 мг в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> и только наб-паклитаксела в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла было показано достоверное снижение риска прогрессирования или смерти на 29 %, а также клинически значимое увеличение ОВ почти на 7 мес (25 мес против 18 мес) в группе терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом по сравнению с монотерапией наб-паклитакселом (P. Schmid и соавт., ASCO 2019, Impassion130: updated overall survival from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer).

Влияние TILs на прогноз при HER2<sup>+</sup> подтипе РМЖ продемонстрировано в ряде исследований. В упомянутое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы FinHER были включены 209 пациенток с HER2<sup>+</sup> РМЖ. Увеличение числа стромальных TILs на каждые 10 % сопровождалось улучшением БРВ (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,61–0,98) [136]. Также связь между TILs и прогнозом заболевания была проанализирована в исследовании NCCTG-9831, где проводилась оценка эффективности АХТ отдельно или в сочетании с трастузумабом при HER2<sup>+</sup> РМЖ [137]. Лимфоцит-доминирующий РМЖ (ЛДРМЖ) с высокой плотностью стромальных TILs (>60 %), составивший 9,9 % ( $n = 94$ ), был независимо связан с улучшением БРВ у пациенток, получивших только химиотерапию, но не в группе пациенток, получивших химиотерапию с трастузумабом. У пациенток, получивших только химиотерапию, 10-летняя БРВ составила 90 и 64,5 % для групп с ЛДРМЖ и без такового соответственно (ОР 0,23; 95 % ДИ 0,073–0,73). Анализ

подгруппы больных HER2<sup>+</sup> РМЖ с поражением аксиллярных лимфатических узлов в исследовании III фазы BIG 02-98 продемонстрировал значимое положительное влияние увеличения плотности TILs (с шагом 10 %) в группе больных HER2<sup>+</sup> РМЖ, получивших АХТ антрациклинами без трастузумаба. В группе пациенток, получавших лечение антрациклинами и доцетакселом, такого результата не наблюдалось. На основании перечисленных исследований можно сделать вывод о том, что высокая плотность TILs является прогностически благоприятным фактором при HER2<sup>+</sup> РМЖ.

Данные о благоприятном значении TILs у пациенток с РЭ<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> РМЖ ограничены. Опубликованные результаты рандомизированного исследования M. V. Dieci и соавт. (2014) свидетельствуют об отсутствии положительного прогностического влияния TILs у больных с РЭ<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> РМЖ [138].

Неoadьювантная химиотерапия местно-распространенного РМЖ сопровождается высокой частотой клинического ответа (70–90 %). Несмотря на это, полная морфологическая ремиссия (ПМР), являющаяся полным отсутствием резидуальной опухоли, наблюдается лишь у 10–25 % пациенток [139]. ПМР – показатель, связанный с долгосрочным благоприятным прогнозом, в особенности при HER2<sup>+</sup> РМЖ и ТНРМЖ [140]. В связи со своей прогностической значимостью этот показатель принят FDA для ускоренного одобрения новых препаратов при лечении больных местнораспространенным РМЖ, нуждающихся в НАХТ [141]. Пациентки с резидуальной болезнью имеют различный прогноз, однако известно, что наличие резидуальной опухоли при ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup> РМЖ обуславливает высокий риск рецидива болезни [142].

C. Denkert и соавт. (2010) проанализировали TILs в 1058 образцах опухолевой ткани, полученной до начала лечения у пациенток, участвовавших в исследованиях Gepar Duo и Gepar Trio (III фаза клинических испытаний по изучению эффективности НАХТ). Наличие >10 % стромальных TILs оказалось независимым предиктивным фактором для ПМР в обеих группах [143]. Частота ПМР составила 42 и 40 % соответственно. При опухолях с низким уровнем TILs частота ПМР составила 3 и 7 % соответственно. В другом исследовании НАХТ с добавлением карбоплатина к комбинации таксанов и антрациклинов – GeparSixto – у 580 пациенток ПМР составила 76,2 % для ЛДРМЖ (>60 % внутриопухолевых и стромальных TILs) по сравнению с 52,2 % случаев без ЛДРМЖ ( $p = 0,01$ ) у больных ТНРМЖ [124].

Y. Mao и соавт. (2014) провели метаанализ, в который было включено 13 исследований НАХТ, 3251 случай ТНРМЖ. Исследование продемонстрировало более высокую частоту ПМР при высоком уровне TILs в морфологическом материале, полученном до начала терапии [144]. Более высокая плотность TILs была связана с увеличением частоты ПМР при проведении НАХТ

(коэффициент риска (КР) 3,93; 95 % ДИ 3,26–4,73;  $p < 0,001$ ), для внутриопухолевых TILs (КР 4,15; 95 % ДИ 2,95–5,84;  $p < 0,001$ ), для стромальных TILs (КР 3,58; 95 % ДИ 2,50–5,13;  $p < 0,001$ ). Уровень TILs имел прогностическое значение для ТНРМЖ, HER2<sup>-</sup> РМЖ.

В исследовании N. Oda и соавт. (2012) при РМЖ II–III стадий ( $n = 180$ ) наличие в опухоли FOXP3 и CD8 у больных II–III стадии РМЖ было связано с высокой частотой ПМР ( $p < 0,001$  и  $p = 0,007$  соответственно) [145]. Инфильтрация FOXP3 оказалась значимым независимым предиктивным фактором для ПМР ( $p = 0,014$ ), инфильтрация CD8 такой взаимосвязи не продемонстрировала. В другом исследовании A. N. Seo и соавт. (2013) при изучении 153 образцов опухолевой ткани было установлено, что высокий уровень CD8<sup>+</sup> TILs в материале биопсии до начала лечения являлся независимым прогностическим фактором эффекта НАХТ [146].

В исследовании GeparQuattro изучалась связь ответа на неoadьювантное лечение трастузумабом в комбинации с химиотерапией и TILs у 156 больных HER2<sup>+</sup> РМЖ. Увеличение уровня TILs на каждые 10 % сопровождалось возрастанием частоты ПМР (КР 1,14; 95 % ДИ 1,01–1,29) [147]. В исследовании GeparSixto изучалось влияние добавления карбоплатина к комбинации таксанов и антрациклинов у 580 больных ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup> РМЖ [65]. Частота ПМР была значительно выше в группе с ЛДРМЖ в сравнении с группой без ЛДРМЖ (59,9 % против 33,8 %;  $p = 0,001$ ). ПМР была значительно выше в группе с ЛДРМЖ как при использовании карбоплатина, так и без этого препарата (46,6 % против 33,5 %,  $p = 0,05$ ; >75 % против 38,1 %,  $p = 0,05$ ) [148].

Крупный метаанализ, в который было включено 13 клинических исследований (3555 случаев РМЖ), продемонстрировал, что высокий уровень TILs в материале биопсии до начала НАХТ при ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup> РМЖ был ассоциирован с высокой частотой ПМР. Корреляции между частотой ПМР и TILs не наблюдалось при РЭ<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> РМЖ [144]. Высокий уровень CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в опухоли до начала лечения (КР 3,36, 95 % ДИ 1,15–9,85) и после неoadьювантной терапии (КР 4,71, 95 % ДИ 1,29–17,27) был ассоциирован с высокой частотой ПМР. При HER2<sup>+</sup> РМЖ высокий уровень TILs позволяет предсказывать положительный эффект не только неoadьювантного лечения трастузумабом, но и НАХТ [144]. Также в исследовании V. West и соавт. (2011) изучалось влияние TILs на эффект химиотерапии в 368 образцах ткани опухоли, взятых до начала лечения в 2 группах с РЭ<sup>-</sup> РМЖ (исследования EORTC 10994 и BIG 00-01), высокий уровень CD8<sup>+</sup> TILs оказался независимым предиктивным фактором эффективности антрациклинов [149].

Влияние TILs на прогноз эффективности эндокринотерапии изучено недостаточно. В исследовании M. S. Chan и соавт. (2012) у больных РЭ<sup>+</sup> РМЖ,

получавших неoadъювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы, изменения соотношения CD8<sup>+</sup> Т-клеток/FOXP3<sup>+</sup> или регуляторных Т-клеток до и после терапии коррелировали с ответом на эндокринотерапию. Значимое увеличение соотношения CD8<sup>+</sup>/регуляторных Т-клеток отмечалось при наличии эффекта гормонотерапии ( $p = 0,028$ ), однако оно отсутствовало при неэффективности гормонотерапии [150]. Таким образом, данное соотношение может являться суррогатным предиктивным маркером эффективности неoadъювантой гормонотерапии.

M.V. Dieci и соавт. (2014) провели ретроспективное исследование 304 случаев ТНРМЖ с наличием резидуальной опухоли после НАХТ, где наличие TILs в опухоли было связано с более благоприятным прогнозом. Стромальные TILs, как и внутриопухолевые,

оказались благоприятными прогностическими факторами для БРВ и ОВ. Пятилетняя ОВ составила 91 % для подгруппы с высокой плотностью TILs и 55 % для подгруппы с низкой плотностью TILs (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,06–0,61). Прогностическое влияние TILs было наиболее значимым для пациенток с размером первичной опухоли >2 см или наличием метастазов в аксиллярных лимфатических узлах [123].

На основании перечисленных данных можно говорить о том, что плотность TILs является достоверным прогностическим, а также предиктивным биомаркером эффективного неoadъювантного лечения при ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup> РМЖ. Оценка плотности стромальных TILs – воспроизводимый и практически удобный метод в сравнении с оценкой внутриопухолевых TILs.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giordano S.B., Gradishar W. Breast cancer: updates and advances in 2016. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(1):12–7. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000343.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
- Bollet M.A., Sigal-Zafrani B., Mazeau V. et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82(3):272–80. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.01.001.
- Schwartz A.M., Henson D.E., Chen D., Rajamathanandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(8):1048–52. DOI: 10.5858/arpa.2013-0435-OA.
- Schaapveld M., de Vries E.G., van der Graaf W.T. et al. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association? *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):465–74. DOI: 10.1245/ASO.2006.02.020.
- Beith J., Burslem K., Bell R. Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A systematic review of the current treatment landscape. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;(12 Suppl 1):3–18. DOI: 10.1111/ajco.12491.
- Pegram M.D. Treating the HER2 pathway in early and advanced breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(4):751–65. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.05.007.
- Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52. DOI: 10.1038/35021093.
- Albain K.S., Barlow W.E., Shak S. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):55–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70314-6.
- Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7(5):1000279. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000279.
- Cuzick J., Dowsett M., Pineda S. et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4273–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.2835.
- Lee S.K., Bae S.Y., Lee J.H. et al. Distinguishing low-risk luminal a breast cancer subtypes with Ki-67 and p53 is more predictive of long-term survival. *PloS One* 2015;10(8):0124658. DOI: 10.1371/journal.pone.0124658.
- Abdelrahman A.E., Rashed H.E., Abdelgawad M. et al. Prognostic impact of EGFR and cytokeratin 5/6 immunohistochemical expression in triple-negative breast cancer. *Ann Diagn Pathol* 2017;(28):43–53. DOI: 10.1016/j.anndiagnpath.2017.01.009.
- Chang H.Y., Nuyten D.S., Sneddo J.B. et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(10):3738–43. DOI: 10.1073/pnas.0409462102.
- Di Franco S., Sala G., Todaro M. p63 role in breast cancer. *Aging* 2016;8(10):2256–7. DOI: 10.18632/aging.101042.
- Hao Q., Cong D., Yujiao D. et al. Pooling analysis on prognostic value of PHH3 expression in cancer patients. *Cancer Manag Res* 2018;10:2279–88. DOI: 10.2147/CMAR.S167569.
- Ionescu Popescu C., Giuscă S.E., Liliac L. et al. E-cadherin expression in molecular types of breast carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54(2):267–73.
- Masuda H., Zhang D., Bartholomeusz C. et al. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(2):331–45. DOI: 10.1007/s10549-012-2289-9.
- Bernardo G.M., Keri R.A. FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer. *Biosci Rep* 2012;32(2):113–30. DOI: 10.1042/BSR20110046.
- Higgins M.J., Wolff A.C. The androgen receptor in breast cancer: learning from the past. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):619–21. DOI: 10.1007/s10549-010-0864-5.
- Dieci M.V., Radosevic-Robin N., Fineberg S. et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology

- Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018; 52(Pt 2):16–25. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
22. Amur S., Becker R.L., Chakravarty A.G. et al. FDA-NIH Biomarker Working Group. *BEST Res* 2016.
  23. Axelsson C.K., Mouridsen H.T., Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28(8–9):1415–8. DOI: 10.1016/0959-8049(92)90534-9.
  24. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289.
  25. Sherr C.J. Mammalian G1 cyclins. *Cell* 1993;73(6):1059–65. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90636-5.
  26. Rudas M., Lehnert M., Huynh A. et al. Cyclin D1 expression in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen-based therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14(6):1767–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4122.
  27. Umekita Y., Ohi Y., Sagara Y., Yoshida H. Overexpression of cyclin D1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Int J Cancer* 2002;98(3):415–8. DOI: 10.1002/ijc.10151.
  28. Lange C.A., Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(4):19–24. DOI: 10.1530/ERC-11-0112.
  29. Finn R.S., Aleshin A., Slamon D.J. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):17. DOI: 10.1186/s13058-015-0661-5.
  30. Barnes D.M., Gillett C.E. Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1–3):1–15.
  31. Peurala E., Koivunen P., Haapasaari K.M. et al. The prognostic significance and value of cyclin D1, CDK4 and p16 in human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2013;15(1):5. DOI: 10.1186/bcr3376.
  32. Feng Y., Sun B., Li X., Zhang L. et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103(3):319–29. DOI: 10.1007/s10549-006-9385-7.
  33. Westerling T., Kuuluvainen E., Mäkelä T.P. CDK8 is essential for preimplantation mouse development. *Mol Cell Biol* 2007;27(17):6177–82. DOI: 10.1128/MCB.01302-06.
  34. Zhao X., Feng D., Wang Q. Regulation of lipogenesis by cyclin-dependent kinase 8-mediated control of SREBP-1. *J Clin Invest* 2012;122(7):2417–27. DOI: 10.1172/JCI61462.
  35. Galbraith M.D., Donner A.J., Espinosa J.M. CDK8: a positive regulator of transcription. *Transcription* 2010;1(1):4–12. DOI: 10.4161/trns.1.1.12373.
  36. Porter D.C., Farmaki E., Altilla S. Cyclin-dependent kinase 8 mediates chemotherapy-induced tumor-promoting paracrine activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(34):13799–804. DOI: 10.1073/pnas.1206906109.
  37. Donner A.J., Ebmeier C.C., Taatjes D.J., Espinosa J.M. CDK8 is a positive regulator of transcriptional elongation within the serum response network. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17(2):194–201. DOI: 10.1038/nsmb.1752.
  38. Broude E.V., Györfy B., Chumanevich A.A. et al. Expression of CDK8 and CDK8-interacting Genes as Potential Biomarkers in Breast Cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2015;15(8):739–49. DOI: 10.2174/156800961508151001105814.
  39. Lee L.H., Yang H., Bigras G. Current breast cancer proliferative markers correlate variably based on decoupled duration of cell cycle phases. *Sci Rep* 2014;4:5122. DOI: 10.1038/srep05122.
  40. Casper D.J., Ross K.I., Messina J.L. et al. Use of anti-phosphohistone H3 immunohistochemistry to determine mitotic rate in thin melanoma. *Am J Dermatopathol* 2010;32(7):650–4. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181cf7cc1.
  41. Tetzlaff M.T., Curry J.L., Ivan D. Immunodetection of phosphohistone H3 as a surrogate of mitotic figure count and clinical outcome in cutaneous melanoma. *Mod Pathol* 2013;26(9):1153–60. DOI: 10.1038/modpathol.2013.59.
  42. Cui X., Harada S., Shen D. et al. The Utility of Phosphohistone H3 in Breast Cancer Grading. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015;23(10):689–95. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000137.
  43. Gerring Z., Pearson J.F., Morrin H.R. et al. Phosphohistone H3 outperforms Ki-67 as a marker of outcome for breast cancer patients. *Histopathology* 2015;67(4):538–47. DOI: 10.1111/his.12678.
  44. Kim J.-Y., Jeong H.S., Chung T. et al. The value of phosphohistone H3 as a proliferation marker for evaluating invasive breast cancers: A comparative study with Ki-67. *Oncotarget* 2017;8(39):65064–76. DOI: 10.18632/oncotarget.17775.
  45. Jeselsohn R., Yelensky R., Buchwalter G. Emergence of constitutively active estrogen receptor- $\alpha$  mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(7):1757–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2332.
  46. Jeselsohn R., Buchwalter G., de Angelis C. et al. *ESR1* mutations – a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(10):573–83. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.117.
  47. Chandarlapaty S., Chen D., He W. et al. Prevalence of *ESR1* mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1310–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1279.
  48. Fribbens C., O’Leary B., Kilburn L. et al. Plasma *ESR1* mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2961–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
  49. Clatot F., Perdrix A., Augusto L. et al. Kinetics, prognostic and predictive values of *ESR1* circulating mutations in metastatic breast cancer patients progressing on aromatase inhibitor. *Oncotarget* 2016;7(46):74448–59. DOI: 10.18632/oncotarget.12950.
  50. Williams N., Harris L.N. The renaissance of endocrine therapy in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(1):41–7. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000039.
  51. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61–70. DOI: 10.1038/nature11412.
  52. Takeshita T., Yamamoto Y., Yamamoto-Ibusuki M. et al. Droplet digital polymerase chain reaction assay for screening of *ESR1* mutations in 325 breast cancer specimens. *Transl Res* 2015;166(6):540–53. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.09.003.
  53. Wang P., Bahreini A., Gyanchandani R. et al. Sensitive detection of mono- and polyclonal *ESR1* mutations in primary tumors, metastatic lesions, and cell-free DNA of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2016;22(5):1130–37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1534.
  54. Moe R.E., Anderson B.O. Androgens and androgen receptors: A clinically neglected sector in breast cancer biology. *J Surg Oncol* 2007;95(6):437–9. DOI: 10.1002/jso.20722.
  55. Park S., Koo J., Park H.S. et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):488–92. DOI: 10.1093/annonc/mdp510.
  56. Hickey T.E., Robinson J.L., Carroll J.S., Tilley W.D. Minireview: The androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol* 2012;26(8):1252–67. DOI: 10.1210/me.2012-1107.
  57. Peters K.M., Edwards S.L., Nair S.S. Androgen receptor expression predicts breast cancer survival: the role of genetic and epigenetic events. *BMC Cancer* 2012;12(1):132. DOI: 10.1186/1471-2407-12-132.

58. Secretò G., Zumoff B. Role of androgen excess in the development of estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer. *Anticancer Res* 2012;32(8):3223–8.
59. Gucalp A., Traina T.A. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor. *Cancer J* 2010;16(1):62–5. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181ce4ae1.
60. Ni M., Chen Y., Lim E. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell* 2011;20(1):119–31. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.05.026.
61. Park S., Koo JS, Kim M.S. et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2011;22(8):1755–62. DOI: 10.1093/annonc/mdq678.
62. Sutton L.M., Cao D., Sarode V. et al. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2012;138(4):511–6. DOI: 10.1309/AJCP8AVF8FDPTZLH.
63. Cascione L., Gasparini P., Lovat F. et al. Integrated MicroRNA and mRNA Signatures Associated with Survival in Triple Negative Breast Cancer. *PLoS One* 2013;8(2):55910. DOI: 10.1371/journal.pone.0055910.
64. Guler G., Himmertoglu C., Jimenez R.E. Aberrant expression of DNA damage response proteins is associated with breast cancer subtype and clinical features. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(2):421–32. DOI: 10.1007/s10549-010-1248-6.
65. Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple-Negative Breast Cancer. *New Eng J Med* 2010;363(20):1938–48. DOI: 10.1056/NEJMra1001389.
66. Hudis C.A., Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. *Oncologist* 2011;(Suppl 1):1–11. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-S1-01.
67. McNamara K.M., Yoda T., Miki Y. et al. Androgenic pathway in triple negative invasive ductal tumors: its correlation with tumor cell proliferation. *Cancer Sci* 2013;104(5):639–46. DOI: 10.1111/cas.12121.
68. McNamara K.M., Yoda T., Takagi K. et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;133:66–76. DOI: 10.1016/j.jsmb.2012.08.007.
69. McGhan L.J., McCullough A.E., Protheroe C.A. et al. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):361–7. DOI: 10.1245/s10434-013-3260-7.
70. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1368–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
71. Thihe A.A., Yong-Zheng Chong L., Cheok P.Y. et al. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2014;27(3):352–60. DOI: 10.1038/modpathol.2013.145.
72. Gasparini P., Fassan M., Cascione L. et al. Androgen receptor status is a prognostic marker in non-basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options. *PLoS One* 2014;9(2):88525. DOI: 10.1371/journal.pone.0088525.
73. Hisamatsu Y., Tokunaga E., Yamashita N. et al. Impact of FOXA1 expression on the prognosis of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1145–52. DOI: 10.1245/s10434-011-2094-4.
74. Ijichi N., Shigekawa T., Ikeda K. et al. Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Horm Cancer* 2012;3(4):147–59. DOI: 10.1007/s12672-012-0111-0.
75. Kawase M., Toyama T., Takahashi S. et al. FOXA1 expression after neoadjuvant chemotherapy is a prognostic marker in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(3):308–16. DOI: 10.1007/s12282-013-0482-2.
76. Liu N., Niu Y., Wang S.L. et al. Diagnostic and prognostic significance of FOXA1 expression in molecular subtypes of breast invasive ductal carcinomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90(20):1403–7.
77. Costa R.H., Grayson D.R., Darnell J.E. Multiple hepatocyte-enriched nuclear factors function in the regulation of transthyretin and alpha 1-antitrypsin genes. *Mol Cell Biol* 1989;9(4):1415–25. DOI: 10.1128/mcb.9.4.1415.
78. Wolf I., Bose S., Williamson E.A. et al. FOXA1: Growth inhibitor and a favorable prognostic factor in human breast cancer. *Int J Cancer* 2007;120(5):1013–22. DOI: 10.1002/ijc.22389.
79. Carroll J.S., Brown M. Estrogen receptor target gene: an evolving concept. *Mol Endocrinol* 2006;20(8):1707–14. DOI: 10.1210/me.2005-0334.
80. Beck S., Sommer P, dos Santos Silva E. et al. Hepatocyte nuclear factor 3 (winged helix domain) activates trefoil factor gene TFF1 through a binding motif adjacent to the TATAA box. *DNA Cell Biol* 1999;18(2):157–64. DOI: 10.1089/104454999315547.
81. Bernardo G.M., Bebek G., Ginther C.L. et al. FOXA1 represses the molecular phenotype of basal breast cancer cells. *Oncogene* 2013;32(5):554–63. DOI: 10.1038/onc.2012.62.
82. Nakshatri H., Badve S. FOXA1 as a therapeutic target for breast cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11(4):507–14. DOI: 10.1517/14728222.11.4.507.
83. Hurtado A., Holmes K.A., Ross-Innes C.S. et al. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response. *Nat Genet* 2011;43(1):27–33. DOI: 10.1038/ng.730.
84. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319–29. DOI: 10.1093/annonc/mdp322.
85. Kim C., Paik S. Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(6):340–7. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.61.
86. Badve S., Turbin D., Thorat M.A. et al. FOXA1 expression in breast cancer – correlation with luminal subtype A and survival. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4415–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0122.
87. Albergharia A., Paredes J., Sousa B. et al. Expression of FOXA1 and GATA-3 in breast cancer: the prognostic significance in hormone receptor-negative tumours. *Breast Cancer Res* 2009;3(11):40. DOI: 10.1186/bcr2327.
88. Mehta R.J., Jain R.K., Leung S. et al. FOXA1 is an independent prognostic marker for ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):881–90. DOI: 10.1007/s10549-011-1482-6.
89. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010;11(2):174–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1.
90. Xu C., Wei Q., Guo J. et al. FOXA1 expression significantly predict response to chemotherapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(6):2034–9. DOI: 10.1245/s10434-014-4313-2.
91. Shou J., Lai Y., Xu J., Huang J. Prognostic value of FOXA1 in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2016;27:35–43. DOI: 10.1016/j.breast.2016.02.009.
92. Guiu S., Mollevi C., Charon-Barra C. et al. Prognostic value of androgen receptor and FOXA1 co-expression in non-metastatic triple negative breast cancer and correlation with other biomarkers. *Br J Cancer* 2018;119(1):76–9. DOI: 10.1038/s41416-018-0142-6.
93. Malkin D., Li F.P., Strong L.C. et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250(4985):1233–8. DOI: 10.1126/science.1978757.
94. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098.

95. Phillips K.A., Nichol K., Ozelik H. et al. Frequency of p53 mutations in breast carcinomas from Ashkenazi Jewish carriers of *BRCA1* mutations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(5):469–73. DOI: 10.1093/jnci/91.5.469.
96. Smith P.D., Crossland S., Parker G. et al. Novel p53 mutants selected in *BRCA*-associated tumours which dissociate transformation suppression from other wild-type p53 functions. *Oncogene* 1999;18(15):2451–9. DOI: 10.1038/sj.onc.1202565
97. Cremonesi P., Salomon A.V., Liva S. et al. p53 mutation as a genetic trait of typical medullary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(7):641–3. DOI: 10.1093/jnci/91.7.641.
98. Moll U.M., Riou G., Levine A.J. Two distinct mechanisms alter p53 in breast cancer: mutation and nuclear exclusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(15):7262–6. DOI: 10.1073/pnas.89.15.7262.
99. Stankovic T., Kidd A.M., Sutcliffe A. et al. *ATM* mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant *ATM* and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62(2):334–45. DOI: 10.1086/301706.
100. Angèle S., Treilleux I., Tanière P. et al. Abnormal expression of the *ATM* and *TP53* genes in sporadic breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000;6(9):3536–44.
101. Raman V., Martensen S.A., Reisman D. et al. Compromised *HOXA5* function can limit p53 expression in human breast tumours. *Nature* 2000;405(6789):974–8. DOI: 10.1038/35016125.
102. Mazars R., Spinardi L., BenCheikh M. p53 mutations occur in aggressive breast cancer. *Cancer Res* 1992;52(14):3918–23.
103. Pharoah P.D., Day N.E., Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1999;80(12):1968–73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690628.
104. Alsnér J., Yilmaz M., Guldberg P. et al. Heterogeneity in the clinical phenotype of *TP53* mutations in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6(10):3923–31. DOI: 10.1186/bcr109.
105. Aas T., Børresen A.L., Geisler S. et al. Specific *P53* mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nat Med* 1996;7(2):811–4.
106. Geisler S., Lønning P.E., Aas T. et al. Influence of *TP53* gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001;61(6):2505–12.
107. Kandioler-Eckersberger D., Ludwig C., Rudas M. et al. *TP53* mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6(1):50–6.
108. Dumay A., Feugeas J.P., Wittmer E. et al. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. *Int J Cancer* 2013;132(5):1227–31. DOI: 10.1002/ijc.27767.
109. Maeda T., Nakanishi Y., Hirotani Y. et al. Immunohistochemical co-expression status of cytokeratin 5/6, androgen receptor, and p53 as prognostic factors of adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *Med Mol Morphol* 2016;49(1):11–21. DOI: 10.1007/s00795-015-0109-0.
110. Peng L., Xu T., Long T., Zuo H. Association between *BRCA* status and p53 status in breast cancer: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2016;22:1939–45. DOI: 10.12659/msm.896260.
111. Taylor-Papadimitriou J., Stampfer M., Bartek J. et al. Keratin expression in human mammary epithelial cells cultured from normal and malignant tissue: relation to in vivo phenotypes and influence of medium. *J Cell Sci* 1989;94(Pt 3):403–13.
112. Abd El-Rehim D.M., Pinder SE, Paish C.E. et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004;203(2):661–71. DOI: 10.1002/path.1559.
113. Kayahan M., İdiz U.O., Gucin Z. et al. Clinical significance of androgen receptor, CK-5/6, Ki-67 and molecular subtypes in breast cancer. *J Breast Health* 2014;10(4):201–8. DOI: 10.5152/tjbh.2014.1777.
114. Yue Y., Astvatsaturyan K., Cui X. et al. Stratification of Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients Using Combinatorial Biomarkers. *PLoS One* 2016;11(3):0149661. DOI: 10.1371/journal.pone.0149661.
115. Adamo B., Ricciardi G.R., Ieni A. et al. The prognostic significance of combined androgen receptor, E-Cadherin, Ki-67 and CK5/6 expression in patients with triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2017;44(8):76974–86. DOI: 10.18632/oncotarget.20293.
116. Fox S.B., Smith K., Hollyer J. et al. The epidermal growth factor receptor as a prognostic marker: results of 370 patients and review of 3009 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29(1):41–9.
117. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Green A.R. et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109(1):25–32. DOI: 10.1002/cncr.22381.
118. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F., Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19(3):183–232.
119. Burness M.L., Grushko T.A., Olopade O.I. Epidermal growth factor receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker? *Cancer J* 2010;16(1):23–32. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181d24fc1.
120. Gonzalez-Conchas G.A., Rodriguez-Romo L., Hernandez-Barajas D. Epidermal growth factor receptor overexpression and outcomes in early breast cancer: A systematic review and a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;(62):1–8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.008.
121. Bloom H.J., Richardson W.W., Field J.R. et al. Host resistance and survival in carcinoma of breast: a study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1,411 cases of breast cancer followed for 20 years. *Br Med J* 1970;3(5716):181–8. DOI: 10.1136/bmj.3.5716.181.
122. Loi S., Sirtaine N., Piette F. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013;31(7):860–7. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
123. Dieci M.V., Criscitello C., Goubar A. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 2014;25(3):611–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt556.
124. Denkert C., von Minckwitz G., Brase J.C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015;33(9):983–91. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.1967.
125. Salgado R., Denkert C., Demaria S. et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26(2):259–71. DOI: 10.1093/annonc/mdl450.
126. Lakhani S.R., Jacquemier J., Sloane J.P. et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(15):1138–45. DOI: 10.1093/jnci/90.15.1138.
127. Telli M.L., Jensen K.C., Vinayak S. et al. Phase II Study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and *BRCA1/2* mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1895–901. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0085.
128. Quezada S.A., Peggs K.S., Simpson T.R., Allison J.P. Shifting the equilibrium in cancer immunoeediting: from tumor tolerance to eradication. *Immunol Rev* 2011;241(1):104–18. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01007.x.
129. Jiang X., Shapiro D.J. The immune system and inflammation in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382(1):673–82. DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.003.

130. Tan W., Zhang W., Strasner A. et al. Tumor-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signaling. *Nature* 2011;470(7335):548–53. DOI: 10.1038/nature09707.
131. Pickup M.W., Mouw J.K., Weaver V.M. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* 2014;15(12):1243–53. DOI: 10.15252/embr.201439246.
132. Thomas D.A., Massagué J. TGF- $\beta$  directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer Cell* 2005;8(5):369–80. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.10.012.
133. Groh V., Wu J., Yee C., Spies T. Tumor-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature* 2002;419(6908):734–8. DOI: 10.1038/nature01112.
134. Janakiram M., Chinai J.M., Fineberg S. Expression, Clinical Significance, and Receptor Identification of the Newest B7 Family Member HHLA2 Protein. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2359–66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1495.
135. Sun S., Fei X., Mao Y. et al. PD-1<sup>+</sup> immune cell infiltration inversely correlates with survival of operable breast cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63(4):395–406. DOI: 10.1007/s00262-014-1519-x.
136. Loi S., Michiels S., Salgado R. et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol* 2014;25(8):61544–50. DOI: 10.1093/annonc/mdu112.
137. Perez E.A., Ballman K.V., Anderson K. et al. Abstract S1-06: Stromal tumor-infiltrating lymphocytes (S-TILs). In the alliance N9831 trial S-TILs are associated with chemotherapy benefit but not associated with trastuzumab benefit. *Cancer Res* 2015;75(suppl 9):S1-06-S1-06. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-S1-06.
138. Dieci M.V., Mathieu M.C., Guarneri V. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol* 2015;26(8):1698–704. DOI: 10.1093/annonc/mdv239.
139. Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1456–66. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.6.1456.
140. Cortazar P., Geyer C.E.J. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1441–6. DOI: 10.1245/s10434-015-4404-8.
141. Prowell T.M., Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2438–41. DOI: 10.1056/NEJMp1205737.
142. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4414–22. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823.
143. Denkert C., Loibl S., Noske A. et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):105–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
144. Mao Y., Qu Q., Zhang Y. et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014;9(12):115103. DOI: 10.1371/journal.pone.0115103.
145. Oda N., Shimazu K., Naoi Y. et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(1):107–16. DOI: 10.1007/s10549-012-2245-8.
146. Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J. et al. Tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2013;109(10):2705–13. DOI: 10.1038/bjc.2013.634.
147. Loi S., Michiels S., Salgado R. et al. Abstract S1-05: Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) indicate trastuzumab benefit in early-stage HER2-positive breast cancer (HER2<sup>+</sup> BC). *Cancer Res* 2013;24 (Suppl 73):1–5. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS13-S1-05.
148. Salgado R., Denkert C., Campbell C. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol* 2015;1(4):448–55. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0830.
149. West N.R., Milne K., Truong P.T. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Br Cancer Res* 2011;13(6):126. DOI: 10.1186/bcr3072.
150. Chan M.S., Wang L., Felizola S.J. et al. Changes of tumor infiltrating lymphocyte subtypes before and after neoadjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients – an immunohistochemical study of CD8<sup>+</sup> and FOXP3<sup>+</sup> using double immunostaining with correlation to the pathological response of the patients. *Int J Biol Markers* 2012;27(4):295–304. DOI: 10.5301/JBM.2012.10439.

**ORCID автора/ORCID of author**

P.M. Палтуев/P.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

**Статья поступила:** 24.06.2019. **Принята к публикации:** 21.08.2019.

**Article received:** 24.06.2019. **Accepted for publication:** 21.08.2019.

## Гормонотерапия больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе: комбинации с ингибиторами циклинзависимых киназ

Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко

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

**Контакты:** Елена Владимировна Артамонова artamonova@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы поиска наиболее эффективных стратегий терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в пременопаузе. До недавнего времени выключение яичников и последовательная гормонотерапия были основным видом лечения пациенток этой подгруппы. Появление палбоциклиба, названного «терапией прорыва», и впечатляющие результаты добавления ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) к режимам гормонотерапии у больных в менопаузе привели к необходимости оценки эффективности и безопасности данной стратегии в комбинации с овариальной супрессией у молодых пациенток.

Как показали результаты рандомизированных исследований и подгрупповых анализов, добавление ингибитора CDK4/6 к овариальной супрессии и гормональному препарату в соответствующей линии терапии приводит к существенному увеличению показателей выживаемости. Данные по безопасности соответствуют таковым у пациенток старшей возрастной группы. Рандомизированное исследование по сравнению комбинации палбоциклиб + овариальная супрессия + ингибитор ароматазы с химиотерапией у больных в пременопаузе показало достоверное превосходство новой стратегии: назначение ингибитора CDK4/6 в составе комплексного режима на 36 % снизило риск прогрессирования по сравнению с капецитабином.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, пременопауза, гормонотерапия, ингибиторы циклинзависимых киназ

**Для цитирования:** Артамонова Е.В., Коваленко Е.И. Гормонотерапия больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе: комбинации с ингибиторами циклинзависимых киназ. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):30–41.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-30-41

### Hormone therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer: combinations with cyclin-dependent kinase inhibitors

E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko

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

This article discusses the problems associated with the search of the most effective treatment strategies for HER2-negative metastatic breast cancer in premenopausal women. Until recently, ovarian suppression and hormone therapy had been the main treatments used in this group of patients. The development of palbociclib, called a “breakthrough therapy”, as well as promising results of trials evaluating the efficacy of cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors added to hormone therapy in postmenopausal women suggested a need for the assessment of this treatment regimen in combination with ovarian suppression in younger patients.

According to the results of randomized trials and subgroup analysis, the addition of a CDK4/6 inhibitor to ovarian suppression and hormonal therapy significantly increases survival. The safety profile is similar to that of older patients. Randomized trials comparing the efficacy of palbociclib + ovarian suppression + aromatase inhibitor vs. chemotherapy in premenopausal women demonstrated significant benefits of a new treatment strategy: a CDK4/6 inhibitor as a part of combination therapy reduced the risk of progression by 36 % compared to capecitabine.

**Key words:** metastatic breast cancer, premenopausal women, hormone therapy, cyclin-dependent kinase inhibitors

**For citation:** Artamonova E.V., Kovalenko E.I. Hormone therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer: combinations with cyclin-dependent kinase inhibitors. Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):30–41.

По данным GLOBOCAN 2018, в мире ежегодно диагностируется более 2,1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) [1]. На долю этой патологии в структуре онкологической заболеваемости женского

населения в Российской Федерации приходится 20,9 % [2], во всем мире – 25 % [1], а в США, по последним данным, – до 30 % [3]. Необходимо отметить, что в большинстве стран мира заболеваемость РМЖ

увеличивается с возрастом, и в РФ пик заболеваемости РМЖ приходится на 6–7-е десятилетие жизни: средний возраст женщин с впервые установленным диагнозом в 2006 г. составил 59,9 года, в 2016 г. – 61,3 года [4]. С учетом таких данных может возникнуть обманчивое впечатление о том, что проблема лечения метастатического РМЖ (мРМЖ) в пременопаузе не столь актуальна, однако на самом деле это совсем не так. Удельный вес РМЖ среди всех злокачественных опухолей у женщин в возрасте 25–29 лет в РФ составляет 8,02 %, в возрасте 30–34 лет – 14,36 %, 35–39 лет – 18,51 %, 40–44 лет – 22,37 %, 45–49 лет – 20,13 % и 50–54 лет – 15,77 % при грубых показателях заболеваемости в этих подгруппах 3,04; 9,58; 20,77; 40,24; 57,99 и 71,23 случая на 100 тыс. населения соответственно [4]. Всего из 69 095 женщин, заболевших РМЖ в РФ в 2016 г., в возрасте до 55 лет были 20 614, или почти 30 %, а из 22 451 женщины, умершей от РМЖ, в возрасте до 59 лет были 7 422, или 33 % [4]. Так как большинство случаев РМЖ приходится на гормонозависимый (ГР<sup>+</sup>) HER2<sup>-</sup> подтип заболевания, основу лечения которого составляет последовательная гормонотерапия (ГТ), проблема применения ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6) в этой популяции является весьма актуальной.

**Особенности течения рака молочной железы в молодом возрасте**

Показано, что характеристики опухоли у больных в возрасте до 45 лет включительно отличались от таковых в возрасте 65 лет и старше [5]. Так, у молодых женщин несколько реже выявлялась экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ<sup>+</sup>), частота ее составила 71 и 80 %

соответственно, однако чаще выявлялись HER2<sup>+</sup> статус, грейд 3, опухоли >2 см и метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) (табл. 1). Достоверных различий в частоте экспрессии рецепторов прогестерона (РП) не выявлено. Необходимо отметить, что вовлечение ЛУ при первичном диагнозе чаще наблюдалось у женщин моложе 40 лет в сравнении с подгруппой 40–45 лет [5].

У женщин в возрасте ≤45 лет наблюдалась тенденция к ухудшению безрецидивной выживаемости (БРВ) в сравнении с женщинами в возрасте ≥65 лет (отношение рисков (ОР) 1,32; *p* = 0,094). Внутри подгруппы молодых женщин худший прогноз в отношении БРВ наблюдался в возрасте моложе 40 в сравнении с возрастом 40–45 лет на момент постановки диагноза (ОР 1,69; *p* = 0,013). Не отмечено статистически значимой разницы в БРВ между подгруппами <30, 30–34 и 35–39 лет [5].

По данным популяционного исследования, проведенного на базе SEER и включавшего данные 133 057 пациенток, распределение основных характеристик РМЖ, включая стадию, грейд, статус по РЭ и РП, зависело от возраста (рис. 1), который оказался также независимым прогностическим фактором в отношении общей выживаемости (ОВ) [6].

**Лечение гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в пременопаузе**

Предпочтительным вариантом выбора терапии эстроген-рецептор-положительного (ЭР<sup>+</sup>) (люминального) HER2<sup>-</sup> мРМЖ является последовательная ГТ даже при наличии висцеральных метастазов [7, 8]. По сравнению с химиотерапией (ХТ) она

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика рака молочной железы при первичном установлении диагноза в зависимости от возраста пациенток  
**Table 1.** Characteristics of breast cancer at primary diagnosis depending on patients age

Показатель Parameter	Возраст ≤45 лет, % Age ≤45 years, %	Возраст ≥65 лет, % Age ≥65 years, %	<i>p</i>
РЭ <sup>+</sup> -статус ER <sup>+</sup> state	71	80	0,027
РП <sup>+</sup> -статус PR <sup>+</sup> state	75	50	0,32
HER2 (ИГХ 2–3 <sup>+</sup> ) HER2 (IHC 2 <sup>+</sup> or 3 <sup>+</sup> )	52	24	0,075
Грейд 3 Grade 3	56	26	<0,0001
Размер первичной опухоли (Т) >2 см Primary tumor >2 cm	62	47	0,012
Положительные лимфатические узлы Positive lymph nodes	38	25	0,008

**Примечание.** РЭ – рецепторы эстрогенов, РП – рецепторы прогестерона, ИГХ – иммуногистохимический.  
**Note.** ER – estrogen receptors, PR – progesterone receptors, IHC – immunohistochemical.

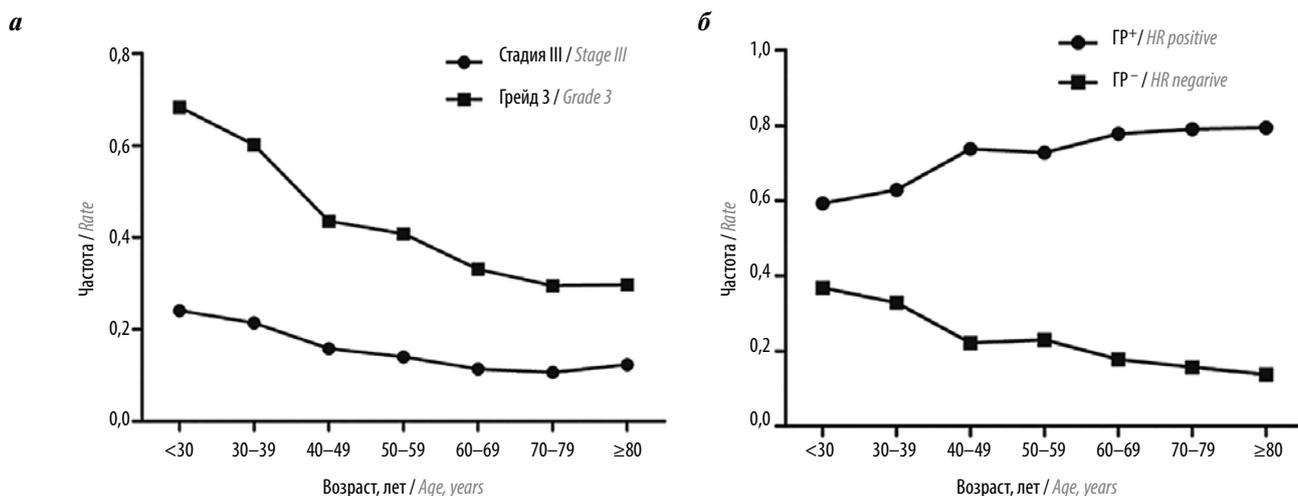


Рис. 1. Частота выявления грейда 3, III стадии (а), положительного и отрицательного статуса гормональных рецепторов (ГР) (б) в опухоли в различных возрастных подгруппах

Fig. 1. Frequency of grade 3, stage III (a), and hormone receptor (HR) positive/negative (б) tumors in different age groups

характеризуется значительно меньшей токсичностью и, по данным метаанализа, обеспечивает сравнимые с ХТ показатели выживаемости при несколько меньшей частоте объективного ответа [9].

Цель ГТ гормоночувствительного РМЖ — исключить стимулирующее воздействие эстрогенов. Очевидно, что условием успешной реализации этого подхода в пременопаузе является овариальная супрессия (ОС) или абляция (ОА), которая может быть достигнута медикаментозно либо хирургически, и к которой следует добавлять препараты для ГТ [10].

Во всех международных и отечественных рекомендациях по лечению ГР<sup>+</sup> мРМЖ в пременопаузе ОС/ОА в сочетании с ГТ является предпочтительным вариантом выбора. Двусторонняя лапароскопическая овариэктомия обеспечивает полную кастрацию и позволяет избежать потенциального эффекта вспышки в начале применения агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). При назначении агонистов ЛГРГ требуется подтверждение адекватности подавлению функции яичников, так как у части пациенток супрессия может быть неполной. Глубина подавления не зависит от параллельного назначения ингибиторов ароматазы (ИА), однако при отсутствии ОС/ОА ИА могут индуцировать восстановление менструально-овариальной функции яичников, так как обладают эстроген-индуцирующим эффектом. Наилучшим методом подтверждения кастрации при применении агонистов ЛГРГ является последовательное определение уровней эстрадиола (Е2) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), однако время и частота тестирования точно не определены и являются предметом продолжающихся дискуссий. Ранее предпочтительным считалось назначение агонистов ЛГРГ 1 раз в 4 нед,

позднее в 2 рандомизированных исследованиях было показано, что 3-месячный интервал (и большая доза) не уступает по эффективности 4-недельному [11, 12].

У молодых женщин тамоксифен в комбинации с ОС (агонист ЛГРГ или двусторонняя овариэктомия) рекомендован в качестве стандартной 1-й линии терапии ГР<sup>+</sup> мРМЖ [13–15]. ИА могут назначаться пациенткам молодого возраста только после выключения функции яичников, которое должно быть подтверждено в случае использования агонистов ЛГРГ. Необходимо определение уровня Е2 ± ФСГ, включая не только первичное подтверждение ОС, но и последовательное серийное определение уровней Е2 в течение первых месяцев терапии [10]. При достижении кастрационных уровней Е2 лечение пациенток молодого возраста проводится в соответствии с действующим алгоритмом ГТ больных в менопаузе.

#### Роль ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6

Клиническое течение ЭР<sup>+</sup> мРМЖ при наличии нескольких факторов неблагоприятного прогноза, к которым относятся короткий (<24 мес) безрецидивный интервал, наличие метастазов в печени, поражение 3 и более органов, а также предшествующая нео/адьювантная терапия таксанами/антрациклинами, может быть достаточно агрессивным и сопоставимым по показателям ОВ с течением трижды негативного мРМЖ [16]. Последовательная ГТ является основным видом лечения больных ЭР<sup>+</sup> мРМЖ, так как существенно улучшает клинические исходы заболевания. Однако в подавляющем большинстве случаев опухоль демонстрирует приобретенную, а иногда и исходную гормонорезистентность, что рано или поздно приводит к неудаче лечения и прогрессированию процесса.

В соответствии с общепринятой классификацией тип гормонорезистентности определяется клинически и зависит от сроков прогрессирования болезни на том или ином виде ГТ. При первичной (исходной) гормонорезистентности прогрессирование болезни отмечается в течение первых 2 лет проведения адъювантной ГТ или в течение первых 6 мес одной линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ. Вторичная (приобретенная) гормонорезистентность регистрируется при прогрессировании болезни после первых 2 лет адъювантной ГТ и до 1 года после ее окончания, а также при прогрессировании после первых 6 мес одной линии ГТ, проводимой по поводу мРМЖ [17].

Открытие механизмов регуляции клеточного цикла и расшифровка роли CDK в активации пролиферации опухолевых клеток привело к созданию нового класса препаратов – ингибиторы CDK 4/6. Комбинации ингибиторов CDK 4/6 с препаратами для ГТ ЭР<sup>+</sup> мРМЖ обладают доказанным синергизмом и обеспечивают более полную (двойную) блокаду опухолевой прогрессии. Первым представителем класса ингибиторов CDK 4/6 стал палбоциклиб, удостоенный звания «терапии прорыва», а проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность палбоциклиба в комбинациях с нестероидным ИА летрозолом, а также с антиэстрогеном фулвестрантом в 1-й и 2-й линиях ГТ ЭР<sup>+</sup> мРМЖ.

#### **Ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы в 1-й линии терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в менопаузе**

Для более точной оценки результатов применения ингибиторов CDK 4/6 у больных в пременопаузе целесообразно привести краткий обзор ключевых исследований препаратов данного класса в 1-й линии ГТ ЭР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> мРМЖ в менопаузе. В первом же рандомизированном исследовании II фазы PALOMA-1/TRIO-18 добавление палбоциклиба к летрозолу в 1-й линии терапии в 2 раза увеличило медиану ВБП, которая составила 20,2 мес для комбинации и 10,2 мес для одного летрозола ( $p = 0,0004$ ), а также частоту объективного ответа (ЧОО) и клинической пользы (включает длительную стабилизацию болезни); выигрыш в отношении ВБП регистрировался во всех подгруппах пациенток и не зависел от экспрессии биомаркеров, продолжительность объективных ответов увеличивалась в 2 раза (20,3 мес против 11,1 мес) [18, 19]. Отмечена также тенденция к увеличению ОВ в комбинированной группе: медиана ОВ достигла 37,5 мес против 34,5 мес, ОР 0,813,  $p = 0,42$  [20].

В следующем широкомасштабном рандомизированном исследовании III фазы PALOMA-2 были подтверждены достоверные преимущества комбинации палбоциклиба с летрозолом по сравнению с одним летрозолом в 1-й линии терапии ЭР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> мРМЖ

в менопаузе, включая обновленные данные, полученные при длительном наблюдении за пациентками [21–23]. Медиана ВБП в группах летрозола и летрозола с палбоциклибом составила 14,5 и 27,6 мес соответственно (ОР 0,563; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,461–0,687;  $p < 0,000001$ ), ЧОО во всей популяции – 34,7 и 42,1 % ( $p = 0,031$ ), в подгруппе с измеряемыми очагами – 44,4 % против 55,3 % ( $p = 0,013$ ). Подгрупповой анализ показал, что палбоциклиб значительно увеличил ВБП во всех подгруппах пациенток независимо от локализации метастазов (висцеральные, не висцеральные, в печени, в легких, в костях), статуса по шкале ECOG (0/1 или 2 балла), безрецидивного интервала (менее или более 12 мес), предшествующей ХТ или ГТ.

Эффективность добавления рибоциклиба к летрозолу в 1-й линии ГТ мРМЖ в менопаузе оценили в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы MONALEESA-2 [24, 25]. По обновленным данным, медиана ВБП для групп рибоциклиб + летрозол и плацебо + летрозол по оценке исследователей составила 25,3 и 16,0 мес соответственно (ОР 0,568; 95 % ДИ 0,457–0,704;  $p = 9,63 \times 10^{-8}$ ). В подгруппе с измеряемыми очагами комбинация рибоциклиба с летрозолом обеспечила 52,7 % ЧОО по сравнению с 37,1 % для плацебо с летрозолом ( $p < 0,001$ ). Преимущества в эффективности комбинации рибоциклиба с летрозолом по сравнению с монотерапией летрозолом сохранялись во всех подгруппах пациенток независимо от наличия/отсутствия висцеральных метастазов, изолированного поражения костей, *de novo* мРМЖ, возраста  $\geq 65$  лет, массивной опухолевой массы [26, 27].

Еще один представитель класса ингибиторов CDK 4/6 – абемациклиб – изучался в комбинации с анастрозолом в 1-й линии терапии ГР<sup>+</sup> мРМЖ в менопаузе; добавление абемациклиба достоверно увеличило медиану ВБП по сравнению с одной ГТ (табл. 2).

В табл. 2 приведены данные непрямого сравнения эффективности различных ингибиторов CDK 4/6 в 1-й линии терапии ГР<sup>+</sup> мРМЖ в менопаузе. Необходимо заметить, что популяции пациенток в 3 рандомизированных исследованиях III фазы по изучению иЦЗК 4/6 в 1-й линии ГТ мРМЖ несколько различались: в отличие от исследований с рибоциклибом и абемациклибом, значительная часть пациенток (22,3 %), получавших палбоциклиб в рамках 1-й линии ГТ мРМЖ, были предлеченными и ранее получали тамоксифен.

#### **Ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 в лечении эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы в пре/перименопаузе**

В первых разделах нашего обзора мы уже обсудили сложности, связанные с выбором вида ГТ мРМЖ у больных в пременопаузе. В случае выполнения

**Таблица 2.** Непрямое сравнение эффективности различных ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 в 1-й линии терапии гормонозависимого метастатического рака молочной железы в менопаузе

**Table 2.** Indirect comparison of the efficacy of different cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the first-line treatment of hormone-sensitive metastatic breast cancer in menopausal women

Параметр Parameter	Исследование Trial		
	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONARCH-3
Препарат Drug	Палбоциклиб Palbociclib	Рибоциклиб Ribociclib	Абемациклиб Abemaciclib
Число пациенток Number of patients	666	668	493
Первичная конечная точка Primary endpoint	ВБП PFS	ВБП PFS	ВБП PFS
Гормонорезистентные больные с прогрессирующим в течение ≤12 мес от завершения предшествующей нео/адьювантной гормонотерапии, % Hormone-resistant cases with disease progression developed within 12 month after the completion of previous neo/adjuvant therapy, %	22,3*	1,2	Включение в исследование не разрешено Were not included in the study
Отношение рисков, 95 % доверительный интервал, <i>p</i> Hazard ratio, 95 % confidence interval, <i>p</i>	0,563; 0,461–0,687; <0,000001	0,568; 0,457–0,704; 0,0000000963	0,543; 0,409–0,723; 0,000021

**Примечание.** ВБП – выживаемость без прогрессирования. \*Получали тамоксифен.  
*Note.* PFS – progression-free survival. \*Received tamoxifen.

двусторонней овариэктомии вопросов о надежности хирургической кастрации и дальнейшей тактике лечения не возникает, а вот при применении агонистов ЛГРГ необходимо не только биохимическое подтверждение достижения кастрационного уровня E2, но и динамический контроль менопаузы в процессе проведения ГТ. Очевидно, что включение ингибиторов CDK 4/6 в режимы комбинированной ГТ таких пациенток и их влияние на глубину химической кастрации требовало дополнительного изучения и оценки.

**Первая линия терапии.** В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы MONALEESA-7 [28–31] изучили эффективность и переносимость рибоциклиба/плацебо в комбинации с ГТ в 1-й линии лечения ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> мРМЖ в пре/перименопаузе (*n* = 672). Включались пациентки в возрасте 18–59 лет в пре- или перименопаузе, в качестве ГТ 1-й линии назначали гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в комбинации с тамоксифеном 20 мг в день или нестероидными ИА (летрозол 2,5 мг в день или анастрозол 1 мг в день). Медиана ВБП составила 23,8 и 13,0 мес для рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,553; *p* < 0,0001), а редукция дозы препарата в связи с нежелательными явлениями не снижала эффективность лечения. Выигрыш от добавления рибоциклиба распространялся на различные подгруппы пациенток, медиана ВБП у пациенток с висцеральными метастазами и измеряемыми

очагами была сопоставима с таковой у больных без висцеральных метастазов и значительно превосходила таковую при одной ГТ. ЧОО при оценке всей популяции пациенток достигла 40,9 и 29,7 % соответственно (*p* = 0,00098), у больных с измеряемыми очагами – 50,9 и 36,4 % соответственно (*p* = 0,000317). На конгрессе ASCO 2019 были представлены данные по ОВ. Включение рибоциклиба в режим ГТ в сочетании с ОС достоверно увеличило продолжительность жизни больных ЭР<sup>+</sup> мРМЖ: при медиане наблюдения 34,6 мес медиана ОВ в группе рибоциклиба не достигнута, в группе плацебо составила 40,9 мес (ОР 0,712; 95 % ДИ 0,54–0,95; *p* = 0,000973) [32].

**Вторая и последующие линии терапии.** Специальных исследований по изучению ингибиторов CDK 4/6 в поздних линиях ГТ у пациенток в пременопаузе не проводилось, однако такие больные включались в общие программы по изучению палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в комбинации с фулвестрантом, только к лечению добавлялся агонист ЛГРГ.

В рандомизированном контролируемом исследовании III фазы PALOMA-3 [33] сравнили комбинацию палбоциклиба с фулвестрантом и один фулвестрант у больных с ЭР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> мРМЖ (*n* = 521) с прогрессированием на предшествующей ГТ. Включались женщины любого возраста независимо от менопаузального статуса, пациентки в пременопаузе дополнительно

получали агонист ЛГРГ. Во всей популяции палбоциклиб существенно увеличил эффективность фулвестранта: медиана ВБП составила 11,2 мес против 4,6 мес (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,40–0,62;  $p < 0,0001$ ), ЧОО у больных с измеряемыми очагами достигла 24,6 % против 10,9 % ( $p = 0,0012$ ), клинический выигрыш отмечен в 64 % против 36 % случаев соответственно ( $p < 0,0001$ ). Преимущества комбинации палбоциклиб/фулвестрант отмечены во всех подгруппах пациенток независимо от локализации метастазов (висцеральные и невисцеральные), чувствительности к предшествующей ГТ, экспрессии РП, характера и числа линий предшествующего лечения, а также статуса биомаркеров, включая мутации *PIK3CA* и *ESR1* в циркулирующей опухолевой ДНК [34]. Качество жизни пациенток в группе палбоциклиба с фулвестрантом было достоверно выше по сравнению с одним фулвестрантом, особенно выраженные преимущества комбинации отмечены в отношении уменьшения болевого синдрома [35].

Медиана ОВ в группе палбоциклиб + фулвестрант составила 34,9 мес (95 % ДИ 28,8–40,0), в группе плацебо + фулвестрант – 28 мес (95 % ДИ 23,6–34,6). Таким образом, абсолютная разница в медианах ВБП в 6,6 мес транслировалась в разницу в ОВ в 6,9 мес, хотя различия не достигли статистической значимости (ОР смерти 0,81; 95 % ДИ 0,64–1,03;  $p = 0,09$ ) [36].

Такие же впечатляющие результаты были достигнуты и в подгруппе молодых пациенток. До начала лечения по протоколу в пременопаузе были 20,7 и 20,7 % больных групп палбоциклиб + фулвестрант и плацебо + фулвестрант соответственно, все дополнительно получали агонист ЛГРГ. Добавление палбоциклиба достоверно повысило эффективность ГТ у пациенток в пременопаузе: медиана ВБП составила 9,5 мес против 5,6 мес (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,29–0,87;  $p = 0,013$ ) [37], снижение риска прогрессирования в менопаузальной и пременопаузальной группах было одинаковым (ОР в отношении ВБП 0,50 и 0,50) (рис. 2).

Одним из показателей эффективности противоопухолевого лечения является ЧОО, особенно важно его достижение при наличии болевого синдрома, который часто наблюдается у больных с метастазами в кости. В подгрупповом анализе исследования PALOMA-3 оценили ЧОО, в том числе у пациенток в пременопаузе, получающих фулвестрант + агонист ЛГРГ. Палбоциклиб достоверно увеличил непосредственную эффективность ГТ в пременопаузе по сравнению с плацебо: объективные ответы наблюдались в 25,0 и 11,1 % случаев соответственно (отношение шансов (ОШ) 3,06; 95 % ДИ 0,82–13,38;  $p = 0,057$ ), контроль роста опухоли достигнут у 69,4 % пациенток в пременопаузе в группе палбоциклиба против 44,4 % в группе плацебо (ОШ 2,89; 95 % ДИ 1,15–7,34;  $p = 0,011$ ) (рис. 3).

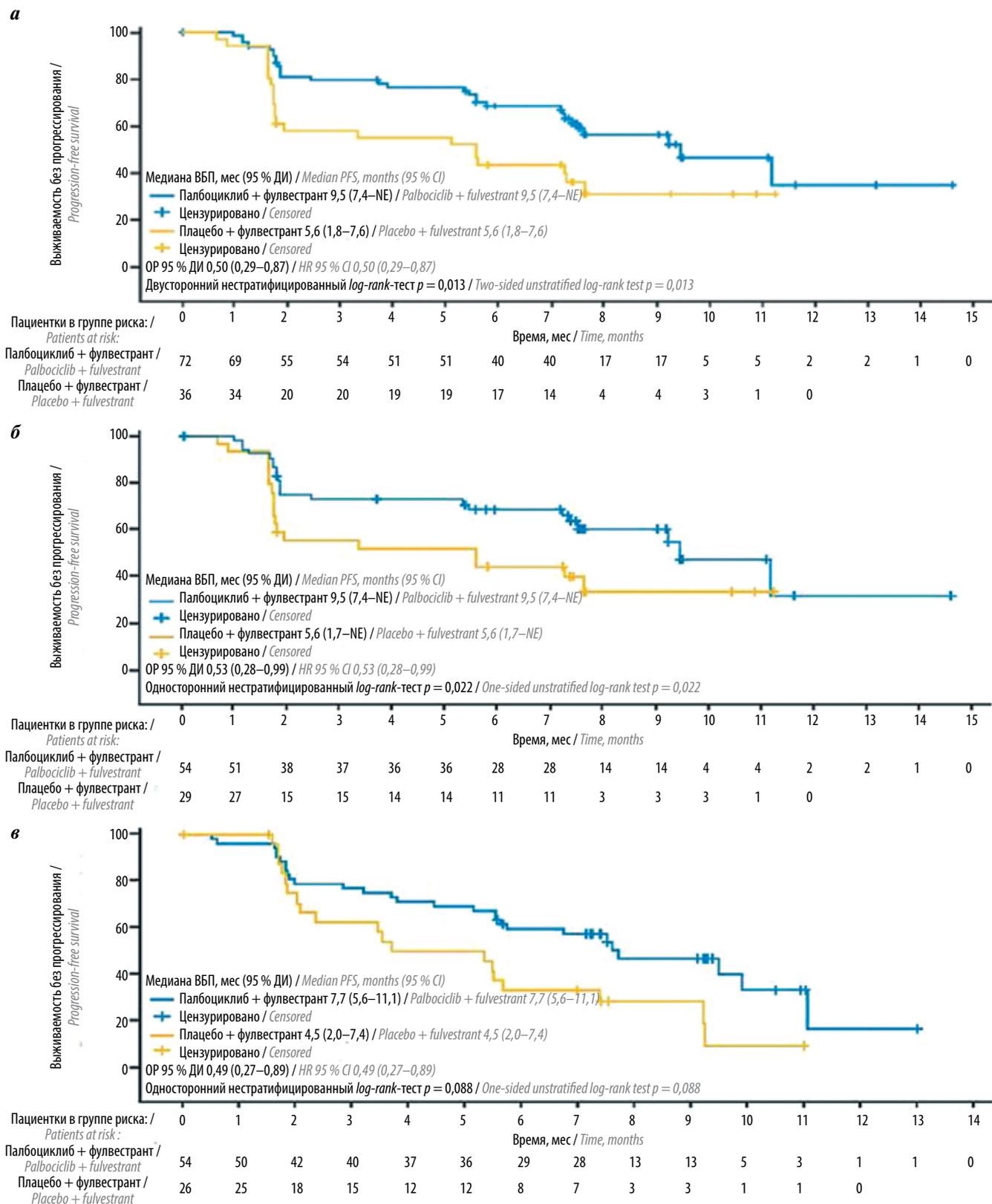
Для исключения фармакокинетического взаимодействия палбоциклиба и гозерелина через 15 дней от начала терапии у больных в пременопаузе оценивались уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ или E2 в плазме крови. Необходимо отметить, что пациентки начинали получать гозерелин не менее чем за 4 нед до начала исследуемой терапии. Различий в средних концентрациях показателей между группами палбоциклиба и плацебо не отмечено, средние концентрации E2 соответствовали ожидаемым в постменопаузальном диапазоне. Важно, что в обеих группах была выявлена статистически значимая корреляция между уровнями E2 в плазме и индексом массы тела (критерий Спирмена = 0,44,  $p = 0,002$  и критерий Спирмена = 0,49,  $p = 0,02$  для палбоциклиба и плацебо соответственно) [37]. Новых данных по безопасности в анализируемой популяции пациенток не получено.

Таким образом, результаты этого исследования оказались чрезвычайно важными и послужили основой для расширения арсенала лечебных опций у больных ГР<sup>+</sup> мРМЖ в пременопаузе, так как один фулвестрант, в отличие от тамоксифена, неэффективен в этой популяции и должен обязательно сочетаться с тем или иным видом ОС. Проведенный анализ подтвердил отсутствие значимого метаболического взаимодействия между палбоциклибом и фулвестрантом и палбоциклибом и агонистом ЛГРГ и показал, что добавление палбоциклиба к комбинации фулвестранта с агонистом ЛГРГ достоверно улучшает результаты лечения мРМЖ в пременопаузе.

Схожие результаты по эффективности комбинации с фулвестрантом и агонистом ЛГРГ у женщин с мРМЖ в пременопаузе продемонстрировал в подгрупповом анализе исследования MONARCH-2 другой ингибитор CDK 4/6 – абемациклиб [38].

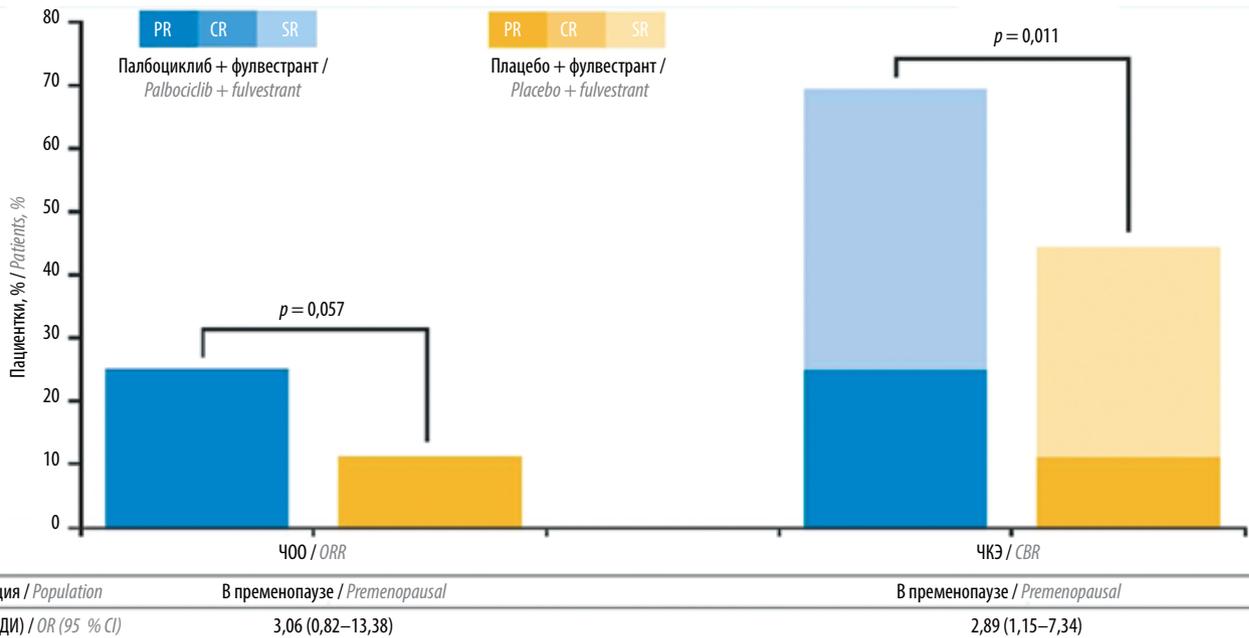
#### «Подводные камни» овариальной супрессии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона у женщин в пременопаузе

О подавлении функции яичников для лечения РМЖ впервые было сообщено в 1896 г. в Шотландии: у пациентки, перенесшей овариэктомию, отмечалось уменьшение размера опухоли молочной железы [39]. Овариэктомия исторически была первым видом ГТ при РМЖ, но в последнее время в значительной степени была заменена агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) из-за их обратимого, менее инвазивного подавления функции яичников. Более 20 лет назад была разработана концепция, что эффективность аналогов ГРГ при ЭР<sup>+</sup> мРМЖ у женщин в пременопаузе можно повысить при сочетании их с антиэстрогенами или ИА для подавления синтеза остаточного негонадного эстрогена [40, 41]. В настоящее время предметом активной дискуссии является оптимальность ОС аналогами ГРГ у пре-



**Рис. 2.** Эффективность палбоциклиба в популяции молодых женщин в исследовании III фазы PALOMA-3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в подгруппах: а – женщин в пременопаузе, б – женщин в возрасте ≤50 лет в пременопаузе, в – женщин в возрасте ≤50 лет в постменопаузе [37]. ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

**Fig. 2.** Efficacy of palbociclib in young women from the phase 3 PALOMA-3 trial. Estimated progression-free survival (PFS) in subgroups: а – premenopausal women; б – premenopausal women aged ≤50 years; в – postmenopausal women aged ≤50 years [37]. CI – confidence interval, HR – hazard ratio



**Рис. 3.** Частота объективного ответа и контроль роста опухоли у пациенток в пременопаузе, получающих палбоциклиб с гормональной терапией или плацебо с гормональной терапией (подгрупповой анализ исследования PALOMA-3). ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, ЧКЭ – частота клинической эффективности

**Fig. 3.** Objective response rate and stable disease rate in premenopausal women receiving palbociclib plus hormone therapy or placebo plus hormone therapy (subgroup analysis in the PALOMA-3 trial). OR – odds ratio, CI – confidence interval, ORR – objective response rate, CBR – clinical benefit rate

менопаузальных пациенток. Два метаанализа различных видов подавления функции яичников при раннем РМЖ: овариэктомии, облучения или применения аналогов ГРГ выявили снижение рецидива и смертности от РМЖ у женщин моложе 50 лет без существенных различий между группами с разными видами ОС. Однако статистически значимых различий не наблюдалось у пациенток, уже получивших ХТ, которая сама по себе может вызывать ОС [42, 43]. Механизм действия ИА, являющихся стандартами лечения раннего РМЖ и мРМЖ, в том числе в комбинации с таргетной терапией, предполагает, что для их эффективной работы требуется отсутствие или минимальная продукция эстрогенов яичниками. Однако по-прежнему открытым остается вопрос, является ли длительное подавление эстрогена агонистами ГРГ достаточным для поддержания эффективности ИА у женщин в пременопаузе [44]. Постоянное применение агонистов ГРГ приводит к подавлению активности рецепторов ГРГ в гипофизе, снижению секреции ЛГ и ФСГ и, как следствие, значительному снижению гонадного стероидогенеза. При этом подавление синтеза ЛГ сохраняется на постоянном уровне на протяжении всего времени применения агониста ГРГ, а уровень ФСГ, как было показано некоторыми исследователями, может постепенно возвращаться к базовому за счет обратной отрицательной связи с ингибином [45–47]. Именно с повышением уровня ФСГ связывают неполное подавление функции яичников и «не-

менопаузальный» уровень E2 при применении аналогов ГРГ [47, 48]. В одном из исследований было отмечено, что восстановление уровня ФСГ на фоне гозерелина может быть предотвращено добавлением тамоксифена. Вероятно, это обусловлено агонистическим действием тамоксифена на гипоталамо-гипофизарную ось в условиях низкого уровня эстрогенов [48]. Примечательно, что в исследовании, проведенном К. J. Walker и соавт., уровни E2 в плазме были значительно ниже в группе, получавшей комбинацию тамоксифена и гозерелина, по сравнению с одним только гозерелином, что доказывает теорию о стимулирующем влиянии ФСГ. Что же касается комбинации ИА с агонистами ГРГ, в одном исследовании было показано, что добавление ИА 2-го поколения 4-гидроксиандростендиона к гозерелину приводило к снижению уровня E2 в плазме до меньшего, чем на фоне монотерапии гозерелином в результате подавления периферического синтеза эстрогенов [49]. В более крупном исследовании также было продемонстрировано, что ворозол – ИА, аналогичный анастрозолу и летрозолу, – в сочетании с гозерелином подавлял E2 сильнее, чем у тех, кто получал только гозерелин, однако средние уровни E2 в группе комбинированного лечения были весьма вариабельны (диапазон составлял от 8,6 до 56,8 пмоль/л) и значительно выше, чем у женщин в постменопаузе, получавших ворозол в том же исследовании (диапазон от 4,4 до 5,9 пмоль/л) [50]. Рассматривая роль ИА

при добавлении их к неоптимальной ОС аналогами ГРГ, уместно помнить, что ИА являются препаратами для стимуляции овуляции у женщин в пременопаузе за счет своего механизма действия – снижения эстрогенов, в результате чего повышаются уровни гонадотропинов и, как следствие, усиливается синтез эстрогенов в яичниках [51]. Эта особенность ИА описана в публикации, предупреждающей онкологов о возможности восстановления функции яичников и риска беременности у женщин с аменореей после ХТ, получающих ИА [52]. Таким образом, ряд данных указывает на то, что применение аналогов ГРГ приводит к глубокому, но неполному подавлению синтеза эстрогенов в яичниках в результате восстановления уровня ФСГ и добавление ИА не всегда подавляет остаточный синтез эстрогенов в яичниках, а скорее, в некоторых случаях, может привести к его увеличению. К сожалению, результаты исследования Hormonal Bone Effects по сравнению эндокринных эффектов трипторелина с летрозолом и трипторелина с тамоксифеном при раннем РМЖ, которые могли бы прояснить эти вопросы, скомпрометированы из-за исходно сниженной функции яичников у большинства пациенток в начале исследования [53]. Напротив, подисследование крупного адъювантного исследования SOFT, названное SOFT-EST, полностью подтверждает эти наблюдения. В этом подисследовании проводилась оценка уровня всех 3 фракций эстрогена (E2, эстрон, эстрола сульфат) в течение первых 12 мес применения трипторелина и экземестана [54]. Была использована высокочувствительная газовая хроматография – масс-спектрометрия для измерения уровня эстрогена, чтобы исключить проблему перекрестного взаимодействия экземестана или его метаболитов с обычно используемыми реактивами. По результатам первых 12 мес наблюдения у 34 % женщин, получавших экземестан и трипторелин, отмечался уровень E2 выше допустимого для назначения ИА, что расценивалось как неоптимальная ОС. В группе риска оказались пациентки младше 35 лет, не получавшие ХТ (46 %), с высоким индексом массы тела ( $p = 0,05$ ) и низкими уровнями ФСГ и ЛГ до лечения (для каждого параметра  $p < 0,01$ ). В другом исследовании – ABCSG12 – у пременопаузальных пациенток с высоким индексом массы тела также была отмечена достоверная корреляция с неоптимальной супрессией E2 на фоне терапии комбинацией гозерелин + анастрозол, что, с свою очередь, коррелировало с худшей эффективностью противоопухолевой терапии ( $p < 0,05$ ) [55]. На сегодняшний момент остается неясным, является ли повышение ФСГ и E2 при лечении аналогами ГРГ с ИА персистирующим у отдельных лиц на протяжении всего периода лечения или наблюдается среди всей популяции пациенток время от времени. В любом случае, данные

исследований SOFT-EST и ABCSG12 говорят о необходимости избегать этого и уделять особое внимание пациенткам с избыточной массой тела. Комбинация фулвестранта с аналогами ГРГ также может приводить к неоптимальной ОС, так как фулвестрант, как и ИА, приводит к повышению уровня E2 у женщин в пременопаузе [56, 57]. Мониторинг уровня E2 у отдельных пациенток в настоящее не может быть рекомендован к применению в широкой рутинной практике, так как доказательная база и понимание механизмов ОС в комбинации с различными видами ГТ пока являются недостаточными [44]. Кроме того, чувствительные анализы на определение E2 не всегда доступны. Таким образом, у пациенток с мРМЖ с предстоящей длительной ГТ более целесообразно рассмотреть возможность выполнения овариэктомии. Кроме надежности ОС, для некоторых пациенток овариэктомия имеет и другие преимущества, так как снимает финансовую нагрузку и необходимость ежемесячных инъекций.

#### **Выбор между химиотерапией и следующей линией гормонотерапии у больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе**

Последовательная ГТ является «золотым стандартом» лечения больных ЭР<sup>+</sup> HER2 – мРМЖ (без висцерального криза) в менопаузе, а также в пременопаузе в комбинации с ОС. Как показал наш обзор, по данным рандомизированного исследования III фазы MONALEESA-7 и подгрупповых анализов рандомизированных исследований III фазы PALOMA-3 и MONARCH-2, комбинация ингибитора CDK 4/6, ОС агонистом ЛГРГ и ГТ также продемонстрировала свои преимущества перед одной ОС + ГТ у больных мРМЖ в пременопаузе.

Однако в реальной клинической практике значительная часть пациенток получает ХТ в более ранних линиях лечения, при неисчерпанности возможностей ГТ, из-за опасений по поводу худшего прогноза, связанного с молодым возрастом. Возникает вопрос о необходимости прямого сравнения ХТ и ГТ в эру ингибиторов CDK 4/6 у больных мРМЖ в пременопаузе. Решению этой проблемы было посвящено рандомизированное исследование II фазы Young-PEARL, результаты которого были доложены на последнем конгрессе ASCO [58].

В рандомизированное исследование II фазы Young-PEARL было включено 184 пациентки с мРМЖ в пременопаузе в возрасте от 28 до 58 лет (медиана возраста – 44 года), у которых ранее было отмечено прогрессирование на фоне терапии тамоксифеном. В анамнезе допускалась одна линия ХТ по поводу метастатической формы болезни. Выполняли рандомизацию на комбинированную ГТ комбинацией палбоциклиб + экземестан + агонист ЛГРГ лейпролид или ХТ капецитабином в монорежиме. Первичная конечная точка – ВБП по оценке исследователей.

Применение комбинации палбоциклиб + экеместан + агонист ЛГРГ у женщин с ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> мРМЖ в пре-/перименопаузе с прогрессированием после тамоксифена достоверно увеличило ВБП по сравнению с ХТ капецитабином: медиана ВБП составила 20,1 мес (95 % ДИ 14,2–21,8) против 14,4 мес (95 % ДИ 12,1–17,0), снижение риска прогрессирования на терапии с палбоциклибом достигло 36 % и было статистически достоверным (ОР 0,659; 95 % ДИ 0,437–0,994;  $p = 0,0469$ ), ЧОО и частота клинической эффективности (включает ЧОО и стабилизацию заболевания  $\geq 24$  нед) в группе палбоциклиба достигли 51 и 79 % соответственно. Подгрупповой анализ показал, что наибольший выигрыш был получен в группах пациенток без предшествующей ХТ по поводу мРМЖ и без висцеральных метастазов. Не было продемонстрировано новых сигналов по безопасности, основной вид токсичности – гематологическая.

Таким образом, это первое прямое сравнительное исследование комбинированной ГТ с включением ингибиторов CDK 4/6 против ХТ в лечении ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> мРМЖ. Цель исследования максимально отражает реальную клиническую практику и опровергает стратегию преимущественного назначения ХТ пациенткам молодого возраста в пременопаузе. Полученные результаты подтверждают эффективность ингибиторов CDK 4/6 с ГТ в пременопаузе при одновременном создании медикаментозной ОС. Необходимо также отметить,

что, по сравнению с исследованием MONALEESA-7 (с рибоциклибом), популяция пациенток в исследовании Young-PEARL (с палбоциклибом) была более обширной за счет включения больных со статусом 2 балла по шкале ECOG (ECOG 1–2 – 41 %), ранее получавших тамоксифен для лечения метастатической формы заболевания (только в случае *de novo*), а также больных, получавших до 2 предшествующих линий терапии.

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что женщины с ГР<sup>+</sup> мРМЖ в пременопаузе представляют собой особую группу пациенток, неотъемлемым условием успешного лечения которой является выключение функции яичников. В случае выполнения двусторонней овариэктомии дальнейшая тактика сомнений не вызывает и соответствует алгоритму лечения больных ГР<sup>+</sup> мРМЖ в менопаузе. Другим вариантом выбора терапии является химическая кастрация в результате применения агонистов ЛГРГ, и эффективность этой стратегии, особенно в эпоху ингибиторов CDK 4/6, нуждалась в дополнительной оценке.

Как показали проведенные исследования, назначение ингибиторов CDK 4/6 с агонистом ЛГРГ и гормональным агентом превосходит одну ГТ с агонистом ЛГРГ как в 1-й, так и во 2-й линии лечения.

Прямое сравнение ХТ с комбинацией палбоциклиба с ИА и ОС агонистом ЛГРГ показало преимущества последней стратегии у предлеченных тамоксифеном больных ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> мРМЖ в пременопаузе.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
- Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. [Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2017. (In Russ.)].
- Siegel R.L., Miller L.D., Jemal A. *Cancer Statistics 2018*. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- Злокачественные заболевания в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2018. 250 p. (In Russ.)].
- Anders C.K., Hsu D.S., Broadwater G. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3324–30. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2471.
- Chen H., Zhou M.-Q., Tian W. et al. Effect of age on breast cancer patient prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLoS One* 2016;11(10):e0165409. DOI: 10.1371/journal.pone.0165409.
- Cardoso F., Sencus E., Costa A. et al. 4<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol* 2018;(29):1634–57.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *JCO* 2016. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
- Wilcken N., Hornbuckle J., Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. 4<sup>nd</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol* 2018;29:1634–57.
- Noguchi S., Kim H.J., Jesena A. et al. Phase 3, open-label, randomized study comparing 3-monthly with monthly goserelin in pre-menopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer* 2016;23(5):771–9.
- Masuda N., Iwata H., Rai Y. et al. Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):443–51.
- Cardoso F., Loibl S., Pagani O. et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355–77.
- Partridge A.H., Pagani O., Abulkhair O. et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014;23(3):209–20.
- Christinat A., Di Lascio S., Pagani O. Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long? *J Thorac Dis* 2013;5(suppl 1):S36–46.
- Llombart-Cussac A., Pivot X.B., Biganzoli L. et al. A prognostic factor (PF) index for overall survival in a HER2-negative endocrine-resistant metastatic breast cancer

- (MBC) population: Analysis from the ATHENA trial. *ASCO* 2013. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):abstr.555.
17. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25(10):1871–88.
  18. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25–35.
  19. Finn R.S., Crown J.P., Ettl J. et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016;18:67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
  20. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *JCO* 2017;35(suppl):abstr.1001.
  21. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *NEJM* 2016;375:1925–36.
  22. Finn R.S., Dieras V., Rugo H.S. et al. Palbociclib (PAL) + letrozole (L) as first-line (1L) therapy (tx) in estrogen receptor-positive (ER<sup>+</sup>)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2<sup>-</sup>) advanced breast cancer (ABC): efficacy and safety across patient (pt) subgroups. *JCO* 2017;35(suppl):abstr.1039.
  23. Rugo H.S., Finn R.S., Dieras V. et al. Palbociclib (PAL) + Letrozole (LET) As First-Line Therapy in Estrogen Receptor-Positive (ER<sup>+</sup>)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2<sup>-</sup>) Advanced Breast Cancer (ABC): Efficacy and Safety Updates With Longer Follow-Up Across Patient Subgroups. Presented at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5–9, 2017; San Antonio, Texas. Abstr. P5-21-03.
  24. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738–48.
  25. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR<sup>+</sup>), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2<sup>-</sup>) advanced breast cancer (ABC). *ASCO* 2017 (abstr. 1038).
  26. Hortobagyi G.N. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 Trial. *Breast Cancer Res* 2018;20:123.
  27. Yardley D. et al. SABCS 2018, abstr. P6-18-07.
  28. Tripathy D., Sohn J., Im S.-A. et al. First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Presented at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5–9, 2017; San Antonio, Texas. Abstr. GS2-05.
  29. Yardley D.A., Chan A., Nusch A. et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018; San Antonio, Texas. Abstr. 1000.
  30. Beck J.T., et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer ≥ 1 dose reduction: data from the MONALEESA-2, -3 and -7 trials. San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018. Poster P6-18-06.
  31. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
  32. Hurvitz S.A., Im S.-A., Lu Y.-S.H. et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. *ASCO* 2019. Abstr. LBA 1008. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.18\\_suppl.LBA1008](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA1008).
  33. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425–39.
  34. Turner N.C., Jiang Y., O’Leary B. et al. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P+F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and *ESR1* mutations (mus) in circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):abstr.512.
  35. Harbeck N., Iyer S., Cristofanilli M. et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27:1047–54.
  36. 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.
  37. Loibl S., Turner N.C., Ro J. et al. Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. *Oncologist* 2017;22(9):1028–38.
  38. Neven P., Rugo H.S., Tolanev S.M. et al. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR<sup>+</sup>, HER2-advanced breast cancer. *ASCO* 2018. Abstr. 1002.
  39. Francis P., Regan M., Fleming G. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS): abstr. S3-08. Presented December 11, 2014.
  40. Klijn J.G.M., Beex L.V., Mauriac L. et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:903–11.
  41. Dowsett M., Doody D., Miall S. et al. Vorozole results in greater oestrogen suppression than formestane in postmenopausal women and when added to goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:25–34.
  42. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: Overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189–96.
  43. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
  44. Dowsett M., Lønning P.E., Davidson N.E. Incomplete estrogen suppression with gonadotropin-releasing hormone agonists may reduce clinical efficacy in premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1580–3.
  45. Dowsett M., Jacobs S., Aherne J. et al. Clinical and endocrine effects of leuprorelin acetate in pre- and postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Clin Ther* 1992;14(suppl A):97–103.
  46. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: A 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531–8.
  47. Dowsett M., Folkerd E., Doody D. et al. The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 2005;14:452–7.
  48. Walker K.J., Walker R.F., Turkes A. et al. Endocrine effects of combination antioestrogen and LH-RH agonist therapy

- in premenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:651–4.
49. Dowsett M., Stein R.C., Coombes R.C. Aromatization inhibition alone or in combination with GnRH agonists for the treatment of premenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:155–9.
  50. Dowsett M., Doody D., Miall S. et al. Vorozole results in greater oestrogen suppression than formestane in postmenopausal women and when added to goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:25–34.
  51. Casper R.F., Mitwally M.F.M. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:760–71.
  52. Smith I.E., Dowsett M., Yap Y.S. et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444–7.
  53. Rossi E., Morabito A., de Maio E. et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole + triptorelin compared with tamoxifen + triptorelin in premenopausal patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:264–70.
  54. Bellett M., Gray K.P., Francis P.A. et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the SOFT trial: The SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1584–93. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2259.
  55. Pfeiler G., Konigsberg R., Filipic L. et al. Follicle-stimulating hormone (FSH) as a surrogate parameter for the effectiveness of endocrine therapy with or without zoledronic acid in premenopausal patients with breast cancer: An analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:(suppl 24s):abstr.577.
  56. Thomas E.J., Walton P.L., Thomas N.M. et al. The effects of ICI 182,780, a pure anti-oestrogen, on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and on endometrial proliferation in pre-menopausal women. *Hum Reprod* 1994;9:1991–6.
  57. Young O.E., Renshaw L., Macaskill E.J. et al. Effects of fulvestrant 750 mg in premenopausal women with oestrogen-receptor-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:391–9.
  58. Park Y.H., Kim T.-Y., Kim G.M. et al. A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GnRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). *ASCO* 2019. Abstr. 1007.

#### Вклад авторов

Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко: разработка дизайна обзора, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

E.V. Artamonova, E.I. Kovalenko: developing the review design, obtaining data for analysis and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

Е.В. Артамонова/E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена д.м.н. Е.В. Артамоновой при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

**Conflict of interest.** Article prepared by MD E.V. Artamonova with financial support from Pfizer Inc. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of Pfizer Inc.

## Пероральные контрацептивы и менопаузальная гормональная терапия как категории риска рака молочной железы

И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, В.П. Лetyагин<sup>2</sup>, И.К. Воротников<sup>2</sup>, В.Ю. Кирсанов<sup>1</sup>, И.А. Гладиллина<sup>2</sup>, Е.А. Ким<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая [vysotskaya.irina@mail.ru](mailto:vysotskaya.irina@mail.ru)

В представленной работе проведен анализ современного состояния проблемы использования пероральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии. Данные терапевтические опции оценены с позиции их значимости для риска развития злокачественной патологии молочных желез, а также проанализированы возможности применения данных препаратов в когорте пациенток повышенного риска рака молочной железы (женщины с отягощенным семейным анамнезом) и в группе больных с доброкачественной патологией молочной железы. Определены современные тенденции назначения менопаузальной гормональной терапии в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** пероральные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия, факторы риска, рак молочной железы, гены BRCA1/2

**Для цитирования:** Высоцкая И.В., Лetyагин В.П., Воротников И.К. и др. Пероральные контрацептивы и менопаузальная гормональная терапия как категории риска рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):42–51.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-42-51

### Oral contraceptives and menopausal hormone therapy as breast cancer risk categories

I.V. Vysotskaya<sup>1</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>, I.K. Vorotnikov<sup>2</sup>, V.U. Kirsanov<sup>1</sup>, I.A. Gladilina<sup>2</sup>, E.A. Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

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

The research provided includes analysis of the current state of the problem on the use of oral contraceptives and menopausal hormone therapy. These therapeutic options were evaluated in terms of their importance for the risk of breast cancer. The possibility of using these drugs in a cohort of high-risk patients (women with family history of breast cancer) and in the group of patients with benign pathology was analyzed as well. Modern trends of menopausal hormone therapy prescription in different clinical situations were determined.

**Key words:** oral contraceptives, menopausal hormonal therapy, risk factors, breast cancer, BRCA1/2 genes

**For citation:** Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Vorotnikov I.K. et al. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy as breast cancer risk categories. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):42–51.

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из самых важных и интересных проблем современной клинической онкологии. Данный факт обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на оптимистичные результаты лечения пациенток, заболеваемость РМЖ продолжает занимать лидирующую позицию. Персонализированный подход к выбору лечебной тактики позволяет все большему числу больных рассчитывать на гарантированное выздоровление. В то же время в последние десятилетия отмечается тенденция увеличения числа женщин, заболевших

в более раннем возрасте, для которых вопрос качества жизни на фоне проводимой адъювантной терапии становится весьма значимым. В контексте этого у данной категории пациенток на междисциплинарном уровне обсуждаются вопросы возможности использования пероральной контрацепции и заместительной гормональной терапии.

С практических позиций интересными представляются несколько клинических ситуаций: возможность применения данных препаратов у пациенток с отягощенным семейным анамнезом, а также

у больных, имеющих в анамнезе доброкачественные узловые образования и РМЖ.

**Комбинированные оральные контрацептивы**

Прежде необходимо понять, является ли использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) фактором риска развития РМЖ. Этому вопросу посвящено достаточно большое количество исследований (табл. 1, 2).

Приведенными нами данными не исчерпывается то количество работ, которое было посвящено проблеме. Тем не менее общий вывод большинства из них таков: КОК не увеличивают риск развития РМЖ [1–9].

Об эффективном использовании КОК в качестве терапевтической опции при диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез хорошо известно [1, 2, 10]. Другой вопрос, можно ли их использовать в случае наличия в анамнезе женщины доброкачественной опухоли молочной железы? Результаты многих исследований, проведенных среди женщин моложе

50 лет, применяющих КОК, не показали увеличения риска возникновения РМЖ в случае наличия в анамнезе доброкачественной опухоли молочной железы [3–7]. В соответствии с Медицинскими критериями приемлемости для использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2017 г.) [11] данные пациентки относятся к 1-й категории, у которой метод может быть использован при любых условиях. Исключения могут составить пациентки с узловой формой мастопатии, когда необходимо оценивать соотношение польза/риск в зависимости от клинической ситуации и данных морфологического исследования.

Наследственные формы РМЖ встречаются примерно в 10 % всех случаев этой патологии. Риск развития РМЖ при семейной отягощенности равен 2 (1 родственница I степени родства) и увеличивается в 2–3 раза при наличии 2 случаев у родственниц I степени родства. Наличие мутаций в генах семейства *BRCA* увеличивает риск возникновения заболевания до 90 % [12–14]. В связи с этим долгое время считалось,

**Таблица 1.** Основные исследования, продемонстрировавшие повышение риска РМЖ при применении КОК  
**Table 1.** Main studies that demonstrated increased risk of BC in women using COC

Исследование Study	Вывод Findings
Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (54 исследования из 25 стран) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (54 studies conducted in 25 countries)	Среди женщин, принимающих КОК, отмечается незначительное повышение ОР РМЖ, который постепенно снижается и приходит к исходному уровню через 10 лет после окончания приема препаратов вне зависимости от длительности их применения. При выявлении РМЖ у пациенток, принимавших КОК, прогноз лучше в связи с более высокой степенью дифференцировки клеток опухоли There is a small increase in the relative risk of having BC diagnosed in current users of COC; however, there is no significant excess risk of having BC diagnosed 10 or more years after stopping their use. BC diagnosed in women who had used COC were less advanced clinically than those diagnosed in women who had never used COC due to the higher tumor differentiation grade
V. Norwac Dumeaux et al., 1995	ОР РМЖ повышен в зависимости от кумулятивной дозы эстрогенов (ОР 1,3 для дозы 50–99 мг; ОР 1,5 для дозы ≥100 мг), отсутствует связь ОР с дозой прогестинов The increase in the RR was associated with the estrogen cumulative dose (RR 1.3 for dose 50–99 mg; RR 1.5 for dose ≥100 mg); there was no association between BC and the dose of progestins
M.D. Althuis et al., 2006	Высокие дозы прогестерона в группе пациенток в возрасте до 35 лет вызвали незначительное повышение частоты РМЖ High doses of progesterone in patients under 35 years of age were associated with a slight increase in the incidence of BC
H.P. Schneider, 2005; A. Mueck, 2007	У женщин, когда-либо использовавших КОК, в сравнении с женщинами, никогда не применявшими гормональные контрацептивы, ОР РМЖ невелик – 1,08, но каждые 10 лет использования КОК возрастает на 14 % Women who have ever used COC have slightly higher risk of BC (RR 1.08) compared to never users, but this risk increases by 14 % with every 10 years of COC use
Department of Reproductive Health, WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4 <sup>th</sup> edn., 2010	Риск РМЖ может меняться в зависимости от носительства определенных генов, возраста, этнической принадлежности женщин и наличия прочих факторов риска (например, ожирения) The risk of BC depends on carriage of certain genes, age, ethnicity, and other risk factors (for example, obesity)

**Примечание.** КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ОР – относительный риск, РМЖ – рак молочной железы.  
**Note.** COC – combined oral contraceptives, RR – relative risk, BC – breast cancer.

**Таблица 2.** Основные исследования, продемонстрировавшие отсутствие повышения риска РМЖ при применении КОК  
**Table 2.** Main studies that demonstrated no association between COC use and increased risk of BC

Исследование Study	Вывод Findings
<p>Nurses' Health Study (3383 случая РМЖ среди 1,6 млн пациенток; 54 % пациенток никогда не принимали КОК, 40 % принимали их ранее, 6 % принимали их на момент включения в исследование) Nurses' Health Study (3383 cases of BC among 1.6 million patients; 54 % have never used COC; 40 % used COC in the past; and 6 % were COC users upon their enrollment into the study)</p>	<p>Повышения риска РМЖ не было зарегистрировано среди всей когорты: ни среди тех, кто принимал КОК более 10 лет, ни среди женщин моложе 45 лет No increased risk of BC was registered in the cohort: neither among women who reported using COC for 10 or more years nor in women less than 45 years of age</p>
<p>Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (Women's CARE) study</p>	<p>Результаты, аналогичные таковым в Nurses' Health Study, плюс отмечено небольшое, но статистически достоверное снижение ОР РМЖ у женщин 45–64 лет, ранее принимавших КОК Results are similar to those obtained in the Nurses' Health Study + there was a minor (but statistically significant) decrease in the RR of BC among women aged 45–64, who used COC in the past</p>
<p>Women's CARE Study (4575 пациенток с диагностированным РМЖ и 4682 здоровые женщины) Women's CARE Study (4575 women diagnosed with BC and 4682 healthy women)</p>	<p>Не было обнаружено никакой взаимосвязи между использованием КОК и РМЖ у пациенток в возрасте от 35 до 65 лет. ОР РМЖ для женщин, применяющих КОК в настоящее время, составил 1,0 (95 % ДИ 0,8–1,3), а для тех, кто использовал их ранее, – 0,9 (95 % ДИ 0,8–1,0) No association was found between the use of COC and increased risk of BC in patients aged between 35 and 65 years. The RR of BC was 1.0 (95 % CI 0.8–1.3) for current COC users and 0.9 (95 % CI 0.8–1.0) for those who used them in the past</p>
<p>Оксфордская ассоциация планирования семьи (17032 участницы) Oxford Family Planning Association (17032 women)</p>	<p>Не выявлено увеличения ОР РМЖ, связанного с использованием КОК (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,8–1,1) No increased RR of BC was observed among women who had used COC (RR 1.0; 95 % CI 0.8–1.1)</p>
<p>Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study (9200 женщин в возрасте от 35 до 64 лет, из которых около 75 % использовали КОК) Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study (9200 women aged 35 to 64 years; 75 % of them used COC)</p>	<p>Не было выявлено повышения ОР РМЖ независимо от того, использует ли пациентка препараты данной группы в настоящий момент (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,8–1,3), использовала ли она их ранее (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,8–1,0), в каком возрасте начала и как долго принимала гормональные контрацептивы, в какой дозе получала эстрогены Neither current (RR 1.0; 95 % CI 0.8–1.3) nor former COC use (RR 0.9; 95% CI 0.8–1.0) was associated with a significantly increased risk of BC. The age at first use, duration of use, and the dose of estrogens did not increase the risk of BC</p>
<p>M. Vessey et al., 2006; P.C. Hannaford, 2007</p>	<p>Не выявлено повышения риска РМЖ при применении КОК Women taking COC are no more likely to develop BC than those who have never received them</p>
<p>Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study, 2010; Ph.A. Wingo et al., 2007 (820 тыс. женщин, длительность наблюдения в целом составила свыше 39 лет) Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study, 2010; Ph.A. Wingo et al., 2007 (820000 women, follow-up period over 39 years)</p>	<p>Использование гормональных контрацептивов не влияет на риск смерти от РМЖ, причем показатель смертности у женщин, долгое время применявших КОК, даже ниже по сравнению с их сверстницами, никогда не получавшими КОК The use of COC was not associated with an increased risk of death due to BC. The mortality among long-term COC users was lower than that in never users</p>
<p>Ph.A. Wingo et al., 2007 (оценена 15-летняя выживаемость 4292 пациенток в возрасте 20–54 лет, у которых был диагностирован РМЖ); K.F. Trivers et al., 2007 (оценена 10-летняя выживаемость 1264 пациенток в возрасте 20–54 лет с диагнозом РМЖ) Ph.A. Wingo et al., 2007 (evaluated 15-year survival of 4292 patients aged 20–54 years diagnosed with BC); K.F. Trivers et al., 2007 (evaluated 10-year survival of 1264 patients aged 20–54 diagnosed with BC)</p>	<p>В обоих исследованиях не было выявлено зависимости между использованием ОК и смертностью от РМЖ (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,59–1,365 и ОР 1,0; 95 % ДИ 0,77–1,296 соответственно), т. е. факт использования, продолжительность и возраст начала применения КОК не оказывают негативного влияния на перспективы выживаемости больных РМЖ Both studies demonstrated no association between the use of COC and increased risk of death from BC (RR 0.9; 95 % CI 0.59–1.365 and RR 1.0; 95 % CI 0.77–1.296 respectively). The use of COC, its duration, and age at first use had no impact on survival in patients with breast cancer</p>

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ОР – относительный риск, РМЖ – рак молочной железы.

**Note.** CI – confidence interval, COC – combined oral contraceptives, RR – relative risk, BC – breast cancer.

Таблица 3. Риск развития РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом при применении КОК  
Table 3. Risk of developing BC in women using COC and with a family history of breast cancer

Исследование Study	Вывод Findings
Jernstromy et al., 1999; K. Heimdal et al., 2002 (США, Канада, Австралия); Haile et al., 2006 (США, Канада, Австралия); R. Milne et al., 2005 (Европа); R. Brohet et al., 2007 (США); Lee et al., 2008 (США); Figueiredo et al., 2010; S.A. Narod et al., 2002; R.L. Milne et al., 2007; A.C. Antoniou et al., 2003 Jernstromy et al., 1999; K. Heimdal et al., 2002 (USA, Canada, Australia); Haile et al., 2006 (USA, Canada, Australia); R. Milne et al., 2005 (Europe); R. Brohet et al., 2007 (USA); Lee et al., 2008 (USA); Figueiredo et al., 2010; S.A. Narod et al., 2002; R.L. Milne et al., 2007; A.C. Antoniou et al., 2003	ОР РМЖ при применении КОК на протяжении более 4 лет среди женщин с наследственной предрасположенностью не отличался от такового при отсутствии генетической мутации The RR of BC in women who have been using COC for 4 years and longer and who had family history of BC was similar to that in women without mutations
Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study (9200 женщин в возрасте от 35 до 64 лет, из которых 75 % использовали КОК) Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study (9200 women aged 35 to 64 years; 75 % of them used COC)	Не было выявлено повышения риска РМЖ даже в случаях, когда пациентка имела близких родственниц, перенесших РМЖ There was no evidence that use of COC increased the risk of BC even in women with a family history of breast cancer
R.L. Milne et al., 2005 (многоцентровое, включило 1156 случаев РМЖ, 815 контролей) R.L. Milne et al., 2005 (a multicenter study included 1156 patients with BC and 815 controls)	Риск РМЖ у использовавших КОК не увеличивался даже при наличии мутаций <i>BRCA</i> The use of COC did not increase the risk of BC even in <i>BRCA</i> mutation carriers
S.A. Silvera., T.E. Rohan, 2005	Применение КОК не увеличивает риск развития РМЖ при наличии мутаций <i>BRCA1/2</i> The use of COC did not increase the risk of BC in <i>BRCA1/2</i> mutation carriers

Примечание. КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ОР – относительный риск, РМЖ – рак молочной железы.  
Note. COC – combined oral contraceptives, RR – relative risk, BC – breast cancer.

что подобные пациентки не должны использовать оральную контрацепцию. Накопленные научные данные свидетельствуют об обратном (табл. 3).

Выводы, полученные в приведенных исследованиях, дали основание не ограничивать использование КОК у женщин с семейным анамнезом РМЖ. В руководстве по приемлемости применения контрацептивов (ВОЗ, 2009 г.) отягощенный по РМЖ семейный анамнез классифицируется как 1-я категория приемлемости, т.е. в данном случае нет ограничений для их применения [15–24]. Это касается и носительниц мутантных генов *BRCA1/2*.

Подытоживая вышеприведенные данные, хотелось бы отметить следующее:

- для женщин, принимавших КОК ранее, относительный риск (ОР) РМЖ ниже, чем для тех, кто принимает их в настоящее время (0,9 против 1);
- у женщин с семейным риском РМЖ, равно как и у носительниц мутаций *BRCA*, прием КОК не влияет на увеличение риска развития заболевания;
- через 10 и более лет после прекращения приема КОК частота РМЖ в группе женщин, использовавших КОК, и в группе тех, кто никогда не использовал данные препараты, одинакова.

При этом риск диагностированных доброкачественных заболеваний молочной железы у женщин, использовавших КОК, ниже.

Можно ли считать оправданным применение КОК у женщин с диагнозом РМЖ? И если можно, то каких именно?

В целом для данной категории женщин предпочтительнее негормональные варианты. Однако важным является временной фактор – наличие у пациентки в анамнезе РМЖ текущего или с безрецидивным периодом более 5 лет. Гормональная контрацепция противопоказана женщинам с текущим или недавним РМЖ (ВОЗ, категория 4 по медицинским критериям). Женщины с 5-летним безрецидивным периодом относятся к 3-й категории пациенток, для которых теоретические или доказанные риски, как правило, превышают преимущества использования препаратов [11]. Тем не менее для них возможно обсуждение применения метода, если другие варианты контрацепции неприемлемы или недостаточны.

В 2012 г. были опубликованы клинические рекомендации по выбору метода контрацепции у женщин, получавших лечение по поводу РМЖ, в которых указано, что этим пациенткам не следует применять КОК (уровень доказательности А), им рекомендуется использовать внутриматочные средства (уровень

доказательности А) [23]. Внутриматочная система Mirena® (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Германия) может снизить риск патологии эндометрия во время терапии тамоксифеном, но необходимы дополнительные доказательства его безопасности.

### Менопаузальная гормональная терапия

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по менопаузе менопаузальную гормональную терапию (МГТ) следует начинать в возрасте моложе 60 лет при длительности менопаузы менее 10 лет.

Применение МГТ женщинами в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет как в виде монотерапии эстрогенами, так и в комбинированном режиме снижает общую смертность на 30–52 %.

Основными показаниями к назначению МГТ являются [25]:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальной дисфункции;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, ухудшение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- овариэктомия.

Вопросы те же самые: является ли МГТ инициирующим фактором развития РМЖ и может ли данный метод использоваться в когорте пациенток с наличием заболевания?

Ниже мы приводим исследования, посвященные 1-му вопросу (табл. 4).

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии повышения риска развития РМЖ у женщин, получающих МГТ [25–27].

Однако необходимо отметить, что в работе Н. Luutinen и соавт. (2009) показано возрастание риска РМЖ, хотя и статистически незначимое, при использовании комбинации эстрадиола с дигидрогестероном в течение 3–5 лет (ОР 1,22; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,72) [28], но число женщин, получавших МГТ с этим прогестинном, было недостаточно большим для того, чтобы можно было сделать четкие выводы.

Результаты French E3N Cohort Study ( $n = 59\,216$ ) продемонстрировали корреляцию между используемой комбинацией эстрогена и гестагена и повышением риска РМЖ в зависимости от типа последнего [29]. Период наблюдения составил 8,1 года, в течение которых было выявлено 2354 случая инвазивного РМЖ. При использовании эстрадиола в комбинации с микронизированным прогестероном ОР для РМЖ составил 1,08 (95 % ДИ 0,89–1,31), в комбинации с дигидрогестероном – 1,18 (95 % ДИ 0,95–1,48;

статистически незначимо), в комбинации с другими прогестинами – 1,69 (95 % ДИ 1,50–1,91).

В отличие от комбинации эстрадиол + микронизированный прогестерон, последующее наблюдение за женщинами в French E3N Cohort Study, получавшими комбинацию эстрадиол + дигидрогестерон, показало статистически значимое повышение частоты долькового, но не протокового РМЖ (ОР 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,6) [30].

Согласно Глобальному консенсусному заключению по вопросам МГТ определение у женщин старше 50 лет риска возникновения РМЖ, связанного с МГТ, является пока нерешенным вопросом.

В первую очередь повышение риска связано с типом применяемого прогестагена и длительностью приема. При этом риск возникновения РМЖ, обусловленный МГТ, невелик и исчезает после прекращения терапии [31].

В протоколах клинических рекомендаций по МГТ и сохранению здоровья женщин зрелого возраста отмечено, что частота РМЖ может повышаться в случае применения стандартных доз эстрогенов в комбинации с определенными прогестагенами. Монотерапия эстрогенами снижает риск возникновения РМЖ либо повышает его в малой степени только в случае очень длительного их применения (10–15 лет). Возможное повышение риска развития РМЖ, связанного с МГТ, невелико и составляет менее чем 0,1 % в год, или менее 1 случая на 1 тыс. женщин. Этот уровень схож с повышением риска, связанного с такими частыми факторами образа жизни, как пониженная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя, или ниже его [30, 32].

Увеличивается ли риск развития РМЖ при использовании МГТ у женщин с наследственностью, отягощенной по РМЖ?

Этот вопрос возникает всегда, когда речь идет о пациентках категории высокого риска при носительстве мутаций генов *BRCA1/2*.

В США (популяция 330 млн) в 2011 г. было выполнено около 600 тыс. экстирпаций матки, из них около 300 тыс. – с аднексэктомиями. В Великобритании (популяция 65 млн) с профилактической целью было проведено 80 тыс. экстирпаций матки, и только за 2007 г. – 19 тыс. профилактических аднексэктомий.

Согласно данным исследования, проведенного в 2011 г. Department of Gynecology Oncology, University Health Network, University of Toronto в Канаде ( $n = 963$ ), профилактическая аднексэктомия стала по существу стандартом лечения и профилактики снижения онкологического риска у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [31].

Разработаны рекомендации, согласно которым женщинам-носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* с целью снижения онкологического риска рекомендуют выполнять профилактические аднексэктомии

Таблица 4. МГТ и риск развития РМЖ  
Table 4. MHT and risk of BC

Исследование Study	Вывод Findings
Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) (продолжалось в течение 16 лет и включало 1006 женщин) Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) (included 1006 women; follow-up period 16 years)	Снижается частота сердечно-сосудистых заболеваний почти на 50 %. При этом не наблюдалось повышения частоты выявления каких-либо форм рака, в том числе и РМЖ MHT reduced the risk of cardiovascular diseases by almost 50 %. Herewith, MHT was not associated with an increased risk of any cancer, including BC
Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) (продолжалось 4 года и включало 727 здоровых женщин в возрасте 42–58 лет, принимавших эстроген + прогестин, трансдермальный эстроген (Климара®) и плацебо) Kronos Early Estrogen Prevention Study (involved 727 healthy women aged 42–58 years receiving estrogen + progestin or transdermal estrogen (Climara) or placebo; follow-up period 4 years)	Между 3 группами не выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости РМЖ, рака эндометрия, инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, инсульта или венозной тромбоэмболической болезни There were no significant differences in the incidence of BC, endometrial cancer, myocardial infarction, transient ischemic attacks, stroke, and venous thromboembolic disease between 3 groups
Women's Health Initiative (WHI)	После корректировки: не показано повышения риска РМЖ у женщин, впервые применяющих МГТ, в течение 5–7 лет после начала лечения. Показано, что монотерапия конъюгированными конскими эстрогенами в течение 7,1 года снижала риск возникновения РМЖ и смертности у женщин с удаленной маткой After adjustment: there was no increased risk of BC in women using MHT for the first time during 5–7 after treatment initiation. Monotherapy with conjugated equine estrogens during 7.1 years was associated with a reduced risk of BC among women with prior hysterectomy
Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (критерий включения — 6 лет постменопаузы) Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (inclusion criterion: 6 years since menopause)	Помимо прочего зарегистрировано уменьшение числа случаев атеросклероза коронарных артерий Among other findings, there was a decrease in the frequency of coronary artery atherosclerosis
E3N Cohort Study, 2008 (59216 пациенток, наблюдение в течение 8 лет) E3N Cohort Study, 2008 (59216 patients; follow-up period 8 years)	Показано, что при использовании микронизированного прогестерона и дигидрогестерона риск РМЖ не повышается The use of micronized progesterone and dihydrogesterone did not increase the risk of BC
Метаанализ (67370 женщин в наблюдательном исследовании) Meta-analysis (67370 women in the observational study)	Показано, что риск РМЖ не повышается при приеме МГТ менее 5 лет. Полагают, что риск развития рака на фоне комбинированной МГТ может быть результатом стимулирования существующей раковой опухоли малых размеров, не диагностируемой рентгенологически There was no increased risk of BC with less than 5 years of MHT use. It is believed that the increased risk of BC in women receiving combined MHT can be the result of stimulation of preexisting small tumors, which cannot be diagnosed radiographically
Пресс-релиз Международной ассоциации по менопаузе от 5 июля 2012 г. Press release of the International Menopause Society; July 5, 2012	Женщины в ранней постменопаузе, получавшие МГТ более 10 лет, отличались значимым снижением риска общей смертности (на 52 %), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда без повышения риска возникновения РМЖ, венозной тромбоэмболии и инсульта. Этот эффект сохранялся в течение 16 лет наблюдения Early postmenopausal women who have been receiving MHT for 10 years and longer demonstrated reduced risk of all-cause mortality (by 52 %), heart failure, and myocardial infarction. MHT did not increase the risk of BC, venous thromboembolism, and stroke. This effect was maintained during 16 years of follow-up

Примечание. МГТ — менопаузальная гормональная терапия, РМЖ — рак молочной железы.  
Note. MHT — menopausal hormonal therapy, BC — breast cancer.

в возрасте до 40 лет или после рождения ребенка [31, 33–36]. Это большая популяция молодых пациенток со «стрессовой» менопаузой и со всеми вытекающими отсюда последствиями.

С 1995 по 2017 г. проведено проспективное когортное исследование при среднем периоде наблюдения

7,6 года (диапазон 0,4–22,1 года) в группе женщин с отягощенной семейной наследственностью и мутациями генов *BRCA1/2* [33]. Исследование охватывало 80 медицинских центров в 17 странах. Целью его была оценка возможности использования МГТ в данной группе пациенток. Главный показатель — частота

возникновения РМЖ. Всего в исследование были включены 872 женщины-носительницы мутации *BRCA1*, средний возраст участниц составил 43,4 (стандартное отклонение 8,5) года. Более 40 % женщин после овариэктомии получали заместительную гормональную терапию в среднем в течение 4 лет, более 2/3 женщин – только эстрогены, и около 1/5 женщин – комбинированную эстроген-прогестагенную терапию. При этом женщины, получавшие МГТ, были моложе на момент хирургического вмешательства (средний возраст 43 года) по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ (средний возраст 48 лет). За период наблюдения у 92 (10,6 %) участниц был диагностирован РМЖ. В целом использование МГТ после овариэктомии не коррелировало с повышением частоты развития РМЖ: ОР составил 0,97 (95 % ДИ 0,62–1,52;  $p = 0,89$ ) для пациенток, когда-либо применявших любой тип МГТ, по сравнению с теми, кто ее не получал. Однако эффекты монотерапии эстрогенами и комбинированной терапии статистически значимо различались: кумулятивный, рассчитанный на 10 лет риск РМЖ у получавших монотерапию эстрогенами женщин составил 12 % по сравнению с 22 % у участниц, получавших комбинированную эстроген-прогестагенную терапию ( $p = 0,04$ ).

Таким образом, полученные результаты показали, что использование монотерапии эстрогенами после овариэктомии не приводит к увеличению риска развития *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Возможное отрицательное влияние прогестагена в составе МГТ на риск развития РМЖ у таких пациенток требует дальнейшего изучения [33].

Текущие данные по безопасности МГТ не поддерживают ее использование у больных РМЖ после его лечения. Использование МГТ по поводу тяжелых менопаузальных симптомов у женщин при 2-летней выживаемости после лечения РМЖ может увеличить риск рецидива заболевания. При РМЖ или раке эндометрия в анамнезе назначение низкодозированных локальных эстрогенов зависит от желания женщины, ее информированности о потенциальных рисках и проводится после консультации с врачом-онкологом [37, 38].

#### Возможна ли альтернатива?

Женщины с диагнозом РМЖ в анамнезе представляют важную категорию больных, у которых негормональные методы лечения являются полезными для лечения вазомоторных симптомов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина уменьшают приливы до 50 % у таких пациенток, и это во многих случаях является приемлемым уровнем. Аналогичная эффективность отмечается у женщин, принимающих тамоксифен. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не влияют на действие ингибиторов ароматазы

и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты [25, 27, 32, 38].

Все топические препараты эстрогенов (кремы, пессарии, таблетки, вагинальные кольца) эффективно уменьшают признаки и симптомы атрофии влагалища. Выше мы отмечали, что назначение низкодозированных локальных эстрогенов при данной симптоматике зависит от желания женщины, ее информированности о потенциальных рисках и результатов консультации с врачом-онкологом.

Хорошей эффективностью и переносимостью в качестве заместительной гормональной терапии отличается тиболон (Ливиал). В ряде исследований он оценивался как возможная терапевтическая опция коррекции менопаузальных симптомов, в частности у пациенток с диагнозом РМЖ. Их основные выводы: тиболон, по-видимому, не оказывает негативного влияния на маммографическую плотность тканей молочных желез, и хотя риск развития РМЖ у здоровых женщин на фоне применения тиболона до конца не изучен, зафиксировано увеличение частоты рецидивирования при его использовании у пациенток, перенесших РМЖ [25].

Одним из вариантов корригирующего лечения симптомов климактерия и менопаузы является фитотерапия. В линейке данных препаратов хорошо известен Климадинон® (Bionogica, Германия). Препарат обладает эстрогеноподобными свойствами с изучаемым фитоСЕРМ-эффектом, эффективно купирует вазомоторные и неврологические симптомы дефицита эстрогенов [39–41].

В базовом исследовании эффективности Климадинона® и конъюгированных эстрогенов принимали участие 62 женщины в постменопаузе [40]. Женщины 1-й группы получали препарат высушенного водно-этанолового (58 %) экстракта корневищ *Cimicifuga racemosa* (CR BNO 1055). Каждая капсула содержала количество экстракта, соответствующее 20 мг растительного препарата, в форме 1 покрытой оболочкой таблетки Климадинона® (измельченной). Дневная доза составляла 2 капсулы. Пациентки 2-й группы ежедневно получали 2 капсулы, содержащие по 0,3 мг конъюгированных эстрогенов. Каждая капсула включала содержимое 1 капсулы препарата Эстрофеминал® (эстрон 75–85 %, эквипин 6–15 %, эквипинин до 4 %, 17 $\alpha$ -эстрадиол, 17 $\alpha$ -дигидроэквилин, 17 $\alpha$ -дигидроэквилинин 2–8 %), производимого компанией Heinrich Mack Nachf (Германия). Пациентки 3-й группы получали 2 капсулы плацебо.

Показано сопоставимое влияние обоих лекарственных средств на индекс ремоделирования костной ткани и снижение вазомоторных симптомов (рис. 1, 2). При этом, в отличие от конъюгированных эстрогенов, Климадинон® не оказывал практически никакого влияния на толщину эндометрия в динамике лечения.

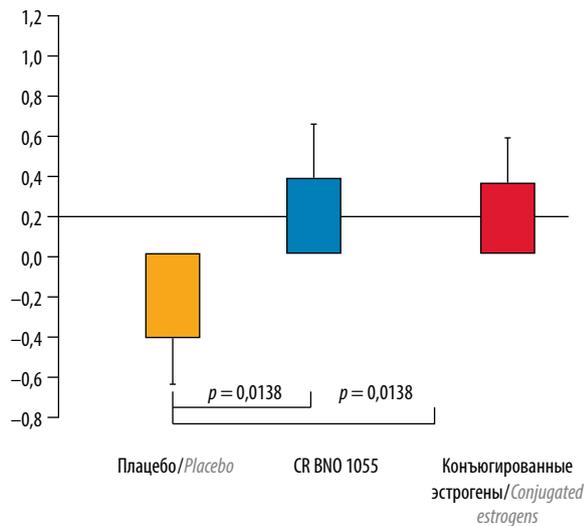


Рис. 1. Влияние исследуемых препаратов на индекс ремоделирования костной ткани

Fig. 1. Impact of the studied drugs on bone turnover index

Еще одно небезынтересное исследование было проведено в Центральной клинике материнства Leopoldo Aguerrevere [41]. Пациенток для участия в нем набирали с мая 1999 г. по декабрь 2001 г., критерии включения были следующими: женщины в возрасте от 35 лет, наличие пременопаузальных нарушений при сохраненном менструальном цикле, диагноз эстрогенположительной карциномы молочной железы. В исследование вошли 136 женщин, их разделили на 2 группы. Пациентки группы стандартного лечения ( $n = 46$ ) принимали только тамоксифен, в то время как пациентки группы комбинированного лечения ( $n = 90$ ) за 15 дней до начала лечения тамоксифеном начинали принимать CR BNO 1055. В результате проводимой терапии к концу исследования из 90 участниц, составлявших группу комбинированного лечения, у 46,7 % приливы отсутствовали.

Подытоживая изложенные материалы, хотелось бы отметить следующее:

- риск развития РМЖ у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, представляет собой сложную проблему;
- повышение риска РМЖ связано главным образом с добавлением синтетического

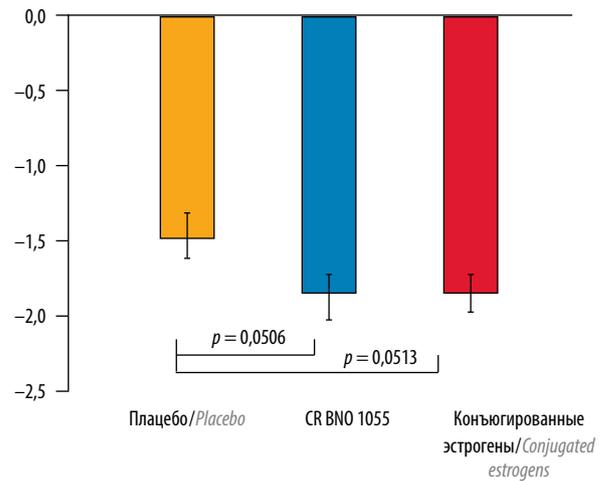


Рис. 2. Влияние исследуемых препаратов на выраженность вазомоторных симптомов

Fig. 2. Impact of the studied drugs on the severity of vasomotor symptoms

прогестагена к эстрогенной терапии и зависит от ее длительности;

- риск может быть ниже при применении микролизированного прогестерона или дигидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестагена;
- риск развития РМЖ, связанный с проведением МГТ, невелик и неуклонно снижается после ее прекращения;
- возможно, увеличенный риск РМЖ, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую плотность молочных желез, а также путем образования пациенток по вопросам превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, ограничение приема алкоголя и увеличение физической активности);
- у женщин, получающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез следует проводить ежегодное обследование;
- имеющихся в настоящее время данных по безопасности МГТ недостаточно для поддержки ее назначения (монотерапии эстрогенами или эстроген-прогестагенными препаратами) женщинам, перенесшим РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vessey M., Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of finding in a large cohort study. *Contraception* 2007;76(6):418–24. DOI: 10.1016/j.contraception.2007.08.011.
2. Cibula D., Gompel A., Mueck A.O. et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Upd* 2010;6(16):631–50. DOI: 10.1093/humupd/dmq022.
3. Савельева И.С. Влияние гормональных контрацептивов на риск развития рака молочной железы. *Гинекология* 1999;1(1). [Savel'eva I.S. The effect of hormonal contraceptives on the risk of developing breast cancer. *Ginekologiya = Gynecology* 1999;1(1). (In Russ.).]
4. Ульрих Е.А., Кутушева Г.Ф., Урманчева А.Ф. Онкологические аспекты контрацепции. *Практическая онкология* 2009;10(4):254–64 [Ul'rikh E.A.,

- Kutusheva G.F., Urmancheeva A.F. Oncological aspects of contraception. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2009;10(4):254–64. (In Russ.).
5. Прокопьева Т.А., Горбунова Е.Е. Заместительная гормональная терапия и рак молочной железы. *Практическая медицина* 2011;6(54):23–8. [Prokop'eva T.A., Gorbunova E.E. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2011;6(54):23–8. (In Russ.).]
  6. Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. и др. Гормональная контрацепция и рак. За и против. *Онкогинекология* 2012;(3):10–6. [Payanidi U.G., Kazubskaya T.P., Sel'chuk V.U. et al. Hormonal contraception and cancer. Pros and cons. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2012;(3):10–6. (In Russ.).]
  7. Roberts D.L., Dive C., Renehan A.G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010;61:301–16. DOI: 10.1146/annurev.med.080708.082713.
  8. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927. DOI: 10.1136/bmj.c927.
  9. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4<sup>th</sup> edn., 2010. 121 p.
  10. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П. Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: МИА, 2019. 107 с. [Visotskaya I.V., Letyagin V.P. Benign breast diseases. Moscow: MIA, 2019. 107 p. (In Russ.).]
  11. Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд-е, 2017. 192 с. [World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edn., 2017. 192 p. (In Russ.).]
  12. Marchbanks P.A., McDonald J.A., Wilson H.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346(26):2025–32. DOI: 10.1056/NEJMoa013202.
  13. Zhu H., Lei X., Feng J., Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17(6):402–14. DOI: 10.3109/13625187.2012.715357.
  14. Подзолкова Н.М. Гормональная контрацепция, вопросы безопасности и переносимости. *Мать и дитя. Русский медицинский журнал* 2009;(1):5–11. [Podzolkova N.M. Hormonal contraception, safety and portability issues. *Mat' i ditya. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Mother and child. Russian Medical Journal* 2009;(1):5–11. (In Russ.).]
  15. Silvera S.A.N., Miller A.B., Rohan T.E. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2005;16:1059–63.
  16. Brunner L.R., Hogue C.J. The role of body weight in oral contraceptive failure: results from the 1995 national survey of family growth. *Ann Epidemiol* 2005;15(7):492–9. DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.10.009.
  17. Gronwald J., Byrski T., Huzarski T. et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in *BRCA1* mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:105–9. DOI: 10.1007/s10549-005-9051-5.
  18. Haile R.W., Thomas D.C., McGuire V. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1863–70. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0258.
  19. Gaffield M.E., Culwell K.R., Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009;80(4):372–80. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.04.010.
  20. Iodice S., Barile M., Rotmensz N. et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in *BRCA1/2* carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.
  21. Milne R.L., Knight J.A., John E.M. et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):350–6. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0376.
  22. Narod S., Dube M.P., Klijn J. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(23):1773–9.
  23. Polonsky M. Cancer and contraception. Release date: May 2012, SFP Guideline. *Contraception* 2012;86(3):191–8. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.05.008.
  24. Mody S.K., Panelli D.M., Hulugalle A. et al. Contraception concensus, utilization and counseling needs of women with a history of breast cancer, a qualitative study. *Int J Women Health* 2017;9:507–12. DOI: 10.2147/IJWH.S136120.
  25. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы. Проект (Москва, 2015). *Климактерий* 2014;(4):8–31. [Menopausal hormone therapy and preservation of the health of women of mature age. Clinical guidelines: protocols. Project (Moscow, 2015). *Klimakteriy = Klimaktery* 2014;(4):8–31. (In Russ.).]
  26. Lund E., Bakken K., Dumeaux V. et al. Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives – The Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2007;121:645–8. DOI: 10.1002/ijc.22699.
  27. Пресс-релиз Международной ассоциации по менопаузе от 5 июля 2012 г.
  28. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):65–73. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6.
  29. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(1):103–11. DOI: 10.1007/s10549-007-9523-x.
  30. 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.
  31. De Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16(2):203–4. DOI: 10.3109/13697137.2013.771520.
  32. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
  33. Kotsopoulos J., Huzarski T., Gronwald J. et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among *BRCA1* mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018;4(8):1059–65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0211.
  34. Finch A., Metcalfe K.A., Chiang J. et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a *BRCA* mutation. *Psychooncology* 2013;22(1):212–9. DOI: 10.1002/pon.2041.
  35. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. *Cancer Res* 2009;69(13):5269–84. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1750.
  36. Parker W.H., Shoupe D., Broder M.S. et al. Effective oophorectomy in the gynecological patient: when is it desirable? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(4):350–4. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32821642d1.
  37. Gabriel C.A., Tigges-Cardwell J., Stopfer J. et al. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Familial Cancer* 2009;8:23–8. DOI: 10.1007/s10689-008-9208-6.
  38. Протасова А.Э., Юренина С.В., Вандеева Е.Н. Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития

рака молочной железы. Гинекология 2017;19(3):23–9. [Protasova A.E., Yureneva S.V., Vandeeva E.N. Menopausal hormone therapy and risk factors of breast cancer development. Ginekologiya = Gynecology 2017;19(3):23–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.3.23-29.

39. Wuttke W., Jarry H., Westphael S. et al. Are the phytoestrogens an alternative of replacement hormone therapy? Gynecology 2002;9–20.  
40. Wuttke W., Seidlova-Wuttke D., Grkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on

menopause symptoms and bone markers. Maturitas 2003;44(suppl 1):67–77. DOI: 10.1016/S0378-5122(02)00350-X.  
41. Hernández Muñoz G., Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. Maturitas 2003;44(suppl 1): S59–65.

#### Вклад авторов

И.В. Высоцкая: концепция, дизайн и написание статьи;  
В.П. Летагин: анализ результатов, написание и научное редактирование статьи;  
И.К. Воротников: анализ результатов, написание статьи;  
В.Ю. Кирсанов, И.А. Гладиллина: концепция и дизайн работы;  
Е.А. Ким: концепция и дизайн работы, научное редактирование статьи.

#### Authors' contributions

I.V. Vysotskaya: study concept, design and article writing;  
V.P. Letyagin: data analysis, article writing and scientific editing;  
I.K. Vorotnikov: data analysis, article writing;  
V.U. Kirsanov, I.A. Gladilina: study concept and design;  
E.A. Kim: study concept and design concept, scientific editing of the article.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

И.В. Высоцкая/I.V. Vysotskaya: <http://orcid.org/0000-0001-8814-636X>  
В.П. Летагин/V.P. Letyagin: <http://orcid.org/0000-0001-9959-626X>  
И.К. Воротников/I.K. Vorotnikov: <https://orcid.org/0000-0001-6699-0738>  
В.Ю. Кирсанов/V.Yu. Kirsanov: <http://orcid.org/0000-0003-0040-3136>  
И.А. Гладиллина/I.A. Gladilina: <http://orcid.org/0000-0002-2481-0791>  
Е.А. Ким/E.A. Kim: <http://orcid.org/0000-0003-4893-8770>

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

## Исследование NSABP B-04 25 лет спустя: уроки для современного онколога

А.Я. Ким<sup>1,2</sup>, Л.И. Маркушин<sup>2,3</sup>, С.А. Волчѐнков<sup>1,2</sup>, В.К. Осетник<sup>1,2</sup>, П.И. Сорокин<sup>1,2</sup>, О.Г. Маторина<sup>1,2</sup>,  
А.А. Гаврилюкова<sup>2,3</sup>, В.В. Гушчин<sup>2,4</sup>

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

<sup>2</sup>Высшая школа онкологии, Фонд профилактики рака «Не напрасно»; Россия, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов  
медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>4</sup>Клиника Mercy; США, Балтимор, St Paul Pl 345

**Контакты:** Анна Яновна Ким [annaivanovnakim@gmail.com](mailto:annaivanovnakim@gmail.com)

Этот критический анализ статьи Бернарда Фишера и соавт. «25-летнее обновление результатов рандомизированного исследования, сравнивающего радикальную мастэктомию, ампутацию молочной железы и ампутацию молочной железы с последующим проведением лучевой терапии» (2002) адресован врачам, которым интересно, как доказательная онкология подвергла серьезному сомнению теорию метастазирования и объема хирургического лечения рака молочной железы. Исследование NSABP B-04 уникально революционным дизайном, тестирующим холстедовскую теорию стадийного метастазирования рака молочной железы, а также сверхдлительным периодом наблюдения за пациентками. Детальный анализ статьи демонстрирует, как онкологи узнают о свойствах опухоли, исследуют гипотезу о путях распространения опухоли и на чем основаны современные представления о методах локального лечения рака молочной железы. Современные клинические рекомендации основаны на схожем детальном и систематическом анализе клинических исследований. В нашем анализе также приведена логика использования в клинической практике различных конечных точек исследований (например, общей и безрецидивной выживаемости). Критический анализ статьи иллюстрирует, почему это исследование смогло сломать стереотип эффективности суперадикального лечения рака молочной железы и почему стал актуальным вопрос снижения объема местного лечения других злокачественных опухолей. Материал подобного формата впервые публикуется на русском языке.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мастэктомия, Холстед, Фишер, NSABP B-04

**Для цитирования:** Ким А.Я., Маркушин Л.И., Волченков С.А. и др. Исследование NSABP B-04 25 лет спустя: уроки для современного онколога. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):52–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-52-56

### NSABP B-04 trial 25 years later: lessons for oncologists

A.Ya. Kim<sup>1,2</sup>, L.I. Markushin<sup>2,3</sup>, S.A. Volchenkov<sup>1,2</sup>, V.K. Osetnik<sup>1,2</sup>, P.I. Sorokin<sup>1,2</sup>, O.G. Matorina<sup>1,2</sup>, A.A. Gavrilyukova<sup>2,3</sup>,  
V.V. Gushchin<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement,  
Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>High School of Oncology, Cancer Prevention Foundation “Ne naprasno”; Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies,  
Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

<sup>4</sup>Mercy Clinic; St Paul Pl 345, Baltimore, United States

This critical analysis of the article of B. Fisher et al. “Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation” (2002) was written for physicians interested in learning how evidence based oncology has challenged the Halstedian model of breast cancer progression and the radical loco-regional treatment as the way to stop this progression. The 25-year update of the NSABP B-04 study is unique in its design and the remarkable length of follow-up. Our detailed analysis of the article provides an example how oncologists learn about biology of the disease, test the hypothesis of the metastatic spread of the tumor, and what the bases of the modern principles of loco-regional treatment of breast cancer are. Also, the modern clinical recommendations are written using similar systematic analysis of the available literature. The presented analysis explains the logic behind using various end-points. This analysis illustrates how the study helps to dismantle the stereotype that super radical surgical treatment of breast cancer was effective and to promote research in less aggressive loco-regional treatments of other tumors. To our knowledge this type of analysis has never been published before in Russian oncology literature.

**Key words:** breast cancer, mastectomy, Halsted, Fisher, NSABP B-04

**For citation:** Kim A. Ya., Markushin L. I., Volchenkov S. A. et al. NSABP B-04 trial 25 years later: lessons for oncologists. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019; 15(2):52–56.

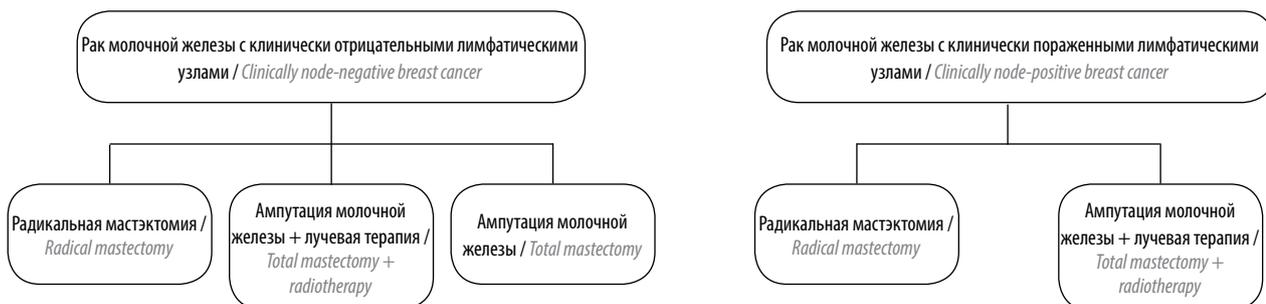
Несмотря на значительный прогресс в лечении рака молочной железы (РМЖ) за последнее десятилетие, изучение результатов одного из первых рандомизированных исследований в хирургической онкологии – знакового NSABP B-04 – представляет для современных онкологов несомненную ценность. Неудовлетворенность результатами радикальных операций при РМЖ привела онкологов к вопросу: оправдано ли агрессивное хирургическое лечение при этом заболевании? Дизайн NSABP B-04 включал 2 параллельных эксперимента: для пациенток с неопределяемыми метастазами в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и для пациенток с клинически положительными ЛУ (см. рисунок).

В 1-м эксперименте пациентки были рандомизированы в группы радикальной мастэктомии (удаление молочной железы, ипсилатеральная подмышечная лимфодиссекция, удаление большой и малой грудных мышц), мастэктомии, или ампутации молочной железы, с облучением регионарных ЛУ и мастэктомии, или ампутации молочной железы, без воздействия на регионарные ЛУ, во 2-м эксперименте – в группы радикальной мастэктомии и мастэктомии с облучением зон регионарного лимфооттока. В 1971–74 гг., когда проводился набор пациенток в исследование, адъювантного лечения РМЖ не существовало. На сегодняшний день опубликованы результаты NSABP B-04 после 3, 5, 10 лет наблюдения [1–3], которые не показали различия в общей и безрецидивной выживаемости между группами лечения. Настоящая статья посвящена анализу 25-летнего обновления результатов этого исследования [4].

Анализ этой эпохальной статьи может быть интересен современному онкологу. Для клинициста, активно ведущего прием онкологических пациентов, будет полезен обзор различных целей лечения, представленный спектром конечных точек исследования. Для на-

учного работника это возможность изучить ход исследовательской мысли от смелого на то время вопроса до гипотез и различных способов их тестирования, прошедших испытание временем. Для преподавателей подробный анализ различных аспектов NSABP B-04 будет полезной канвой для иллюстрации современных онкологических концепций при проведении журнального клуба. Мы предлагаем следующую интерпретацию статьи, которая может служить примером критического анализа.

Традиционное представление о том, что обширное удаление здоровых тканей вокруг опухоли – основа онкологических принципов хирургии РМЖ, было подвергнуто серьезному сомнению по результатам NSABP B-04. Так, в этом исследовании подтвердилось наличие связи положительных ЛУ с худшей выживаемостью, замеченной Холстедом (пациентки из группы с клинически определяемыми ЛУ имели общую 25-летнюю выживаемость 14 %, в то время как среди тех, у кого ЛУ не пальпировались, этот показатель достигал 19–26 %), но возможность повлиять на этот процесс удалением непораженных, по мнению клинициста, ЛУ и окружающих здоровых тканей была опровергнута. Так, у пациенток с клинически отрицательными ЛУ операция Холстеда приводила к 25 % выживаемости, а мастэктомия без удаления ЛУ и лучевой терапии – к 26 % ( $p = 0,72$ ). К тому же у половины женщин с отрицательными ЛУ появлялись отдаленные метастазы, таким образом, минуя «промежуточный» этап распространения болезни. Особой научной ценностью опубликованного исследования было включение групп сравнения с менее агрессивным местным лечением (простая мастэктомия) и длительное наблюдение без системной химиотерапии. Такая чистота клинического эксперимента, когда выявление положительных ЛУ не вело к назначению адъювантной терапии,



Дизайн исследования NSABP B-04  
Design of the NSABP B-04 trial

заставила онкологов задуматься о значении понятия «радикальное хирургическое лечение РМЖ».

Исследование Бернарда Фишера стало отправной точкой на пути изменения отношения к лимфодиссекции как к профилактике развития системных метастазов. В NSABP B-04 среди групп пациенток с клинически отрицательными ЛУ ( $n = 1079$ ) не было получено достоверного различия в выживаемости без отдаленных метастазов среди пациенток после операции Холстеда (46 %), после простой мастэктомии (43 %) и после мастэктомии с лучевой терапией (38 %) ( $p = 0,63$ ). У пациенток с клинически положительными ЛУ также более радикальное лечение не приводило к снижению вероятности отдаленного метастазирования: в группе операции Холстеда – 32 %, в группе мастэктомии с лучевой терапией – 29 % ( $p = 0,51$ ). Статистически значимые различия можно увидеть лишь на графике, сравнивающим частоту локального, регионарного и отдаленного рецидивов как 1-го события среди пациенток с отрицательными ЛУ [4]. Действительно, наименьшая вероятность локорегионарного прогрессирования отмечена в группе пациенток, получивших лучевую терапию ( $p = 0,002$ ), однако на вероятность отдаленного поражения, а значит и на общую выживаемость метод лечения достоверно не влиял. Исследование NSABP B-04 опровергло давнюю основополагающую для онкологов аксиому о том, что хирургия РМЖ – это прежде всего хирургия ЛУ.

Еще одной находкой NSABP B-04, повлиявшей как на теоретические представления, так и на практику лечения РМЖ, оказались данные патологического исследования удаленных ЛУ. Так, при выполнении мастэктомии по Холстеду у 40 % пациенток с клинически отрицательными ЛУ при исследовании операционного материала в удаленных узлах все же были обнаружены метастазы. При этом регионарный рецидив произошел лишь у 20 % пациенток с отрицательными ЛУ, которым лимфодиссекция не выполнялась по условиям рандомизации. Поскольку рандомизация предполагает, что в обе группы набраны пациентки со сходными свойствами опухолей, у половины женщин, имевших оккультные метастазы в ЛУ, которые не были выявлены из-за невыполнения лимфодиссекции, микрометастазы не проявились в течение 25 лет. Из этого следует, что само по себе появление клеток опухоли в ЛУ еще не означает обязательного развития клинических проявлений и последующего прогрессирования болезни. Эти наблюдения послужили одним из оснований для дальнейших исследований онкологической безопасности отказа от лимфодиссекции у пациенток с неопределяемыми метастазами и микрометастазами при РМЖ, а также поводом для дальнейшего изучения значения лимфодиссекции при других опухолях. Так, проведенные рандомизированные исследования рутинной лимфодиссекции при меланоме

[5, 6], раке желудка [7], яичника [8–10] и матки [11] не предоставили прямых данных, указывающих на то, что удаление неизмененных ЛУ ведет к улучшению общей выживаемости пациентов. С другой стороны, современные рекомендации, основанные на результатах исследования Z0011 [12], позволяют избежать калечащих последствий аксиллярных лимфаденэктомий у многих женщин.

Благодаря 25-летнему наблюдению исследование Бернарда Фишера позволило выявить неочевидную закономерность: при длительном наблюдении за пациентками после лечения операбельного РМЖ доминируют причины летальных исходов, связанные с сопутствующими заболеваниями. Так, в течение 25 лет наблюдения умерли 80 % всех 1665 женщин, участвовавших в исследовании, и из них 51 % – не от рецидива РМЖ (31 % – от других коморбидных состояний, а 20 % женщин покинули период наблюдения по неясным причинам). При анализе структуры смертности в популяции пациенток с положительными ЛУ 33 % смертельных исходов не были связаны с РМЖ, а в группе с отрицательными ЛУ 60 % летальных исходов приходились на сопутствующую патологию. Следовательно, прогноз в группе пациенток со статусом N+ в основном определяется собственно РМЖ, в то время как для пациенток с отрицательными ЛУ с течением времени становится более актуальной сопутствующая патология. Обращает на себя внимание и то, что средний возраст пациенток в исследовании был более 50 лет. Это обстоятельство хорошо объясняет то, почему при 25-летнем наблюдении на 1-е место выходят причины смерти, характерные для возрастной группы 60–80 лет. Длительный период наблюдения таких хорошо спланированных исследований, как NSABP B-04, демонстрирует важность общемедицинской помощи для онкологических пациентов.

Биологические свойства резектабельного РМЖ и влияние терапевтических вмешательств на выживаемость пациенток исследовались в NSABP B-04 с помощью различных конечных точек. Определение конечных точек в настоящее время унифицировано усилиями таких международных коллабораций, как BIG-NABCG, однако для практикующих онкологов логика выбора «случая» и «цензурированного наблюдения» в определениях часто нуждается в объяснении; ниже мы приводим такие объяснения в контексте исследования NSABP B-04. «Традиционный» показатель общей выживаемости не характеризовал течение болезни и ответ опухоли на лечение: так, за время длительного наблюдения более 50 % из умерших за время длительного наблюдения погибли не от РМЖ. Безрецидивная выживаемость – доля пациентов, обходящихся без противоопухолевой терапии после первичного лечения, – описывает склонность опухоли к развитию рецидива и эффективность лечения

в противостоянии этому агрессивному свойству. Важно обратить внимание на то, что в NSABP В-04 по-разному определены relapse-free survival и disease-free survival. На первый взгляд это синонимы, и разделение терминов не вполне понятно. Показатель relapse-free survival (выживаемость без конкретной опухоли) изолированно прослеживал свойства леченых опухолей, оставляя другие важные для пациенток события (например, смерть от других болезней, заболевание 2-м, метакронным, РМЖ) за пределами анализа. Эта выбранная авторами исследования конечная точка позволяет оценить, насколько предложенное лечение повлияло на течение заболевания без учета сопутствующих заболеваний, включая 2-й РМЖ, которые приводили к смерти пациенток. Так, график RFS (relapse-free survival) демонстрирует, что через 7–10 лет наблюдения этот показатель выживаемости выходит на плато – пролеченный РМЖ больше не рецидивирует. DFS (disease-free survival) описывает жизнь пациенток без лечения рецидива/прогрессирования РМЖ (и первичного, и метакронного) и включает в качестве «события» смерть от любой причины. График этого показателя в течение всего времени исследования постоянно идет под уклон. При анализе выживаемости без локорегионарного рецидива становится понятным, что последний не влияет на общую выживаемость; однако рецидив опухоли в отдаленных органах напрямую связан с общей выживаемостью. В NSABP В-04 вероятность зарегистрировать отдаленное прогрессирование была сопоставима среди различных групп: среди заболевших со статусом N0 этот показатель составил около 60 %, среди женщин, имевших клинически вовлеченные регионарные ЛУ, – около 70 %. Благодаря тому, что исследователи выделили выживаемость без отдаленного прогрессирования, мы можем косвенно сделать вывод о связи отдаленного прогрессирования с общей выживаемостью и возможности объема оперативного лечения повлиять на эти показатели. Согласно результатам NSABP В-04 объем операции не влиял на выживаемость без отдаленного прогрессирования. Таким образом, выбранные исследователями конечные точки характеризуют отдельные свойства РМЖ и дают возможность оценить влияние лечения на каждое из них.

Анализ фундаментальных исследований с длительным периодом наблюдения не только представляет

исторический интерес, но и может быть полезен для ответов на общеонкологические вопросы. В NSABP В-04 не было получено значимых различий в выживаемости среди групп пациенток с положительными и отрицательными ЛУ, получивших разное местное лечение. Варианты лечения, предложенные в этом исследовании и считавшиеся на тот момент кардинально отличными друг от друга, не влияли на основные исходы заболевания. Благодаря длительному наблюдению и отсутствию системной терапии в этом исследовании современные онкологи имеют возможность приблизиться к пониманию естественной истории РМЖ. Прогноз опухоли, измеряемый разными конечными точками, определяется совокупными первоначальными характеристиками опухоли, так называемой биологией опухоли; и примененные в NSABP В-04 объемы и способы местного лечения не были способны значимо повлиять на биологию РМЖ. Основные исходы определяла именно биология опухоли, а не варианты лечения, предложенные в этом исследовании. Диагноз регионарного прогрессирования опухоли с последующим удалением рецидивных узлов также не влиял на исход болезни. Таким образом, исследование NSABP В-04 продемонстрировало влияние биологии опухоли на исход заболевания и скромные возможности вариантов местного лечения изменить течение РМЖ. Понимание этих закономерностей хорошо отражено в известном высказывании Блейка Кейди, ставшем эпиграфом к развитию современной хирургической онкологии: «Свойства опухоли – это король, отбор пациентов – королева, а технические детали хирургических операций – принцы и принцессы королевства, которые часто пытаются свергнуть могущественные силы короля и королевы, что, как правило, не приносит долговременного результата, хотя и с некоторыми временными очевидными победами».

Таким образом, предложенный вариант анализа 25-летнего обновления исследования NSABP В-04 обращает внимание на важные аспекты биологии РМЖ и основополагающие концепции общей онкологии. Стадирование и лечение РМЖ, описываемые в исследовании, изменились до неузнаваемости за последние 45 лет, однако вклад авторов в описание естественного течения РМЖ и продвижение онкологической мысли сложно переоценить.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Montague E., Redmond C. et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977;39: 2827–39.
2. Fisher B., Redmond C., Fisher E.R. et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312: 674–81.
3. Fisher B., Montague E., Redmond C. et al. Comparison of radical mastectomy

- with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977;39:2827–39.
4. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567–75.
  5. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210.
  6. Sim F.H., Taylor W.F., Ivins J.C. et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41(3):948–56.
  7. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H. et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2069–77. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.026.
  8. Angioli R., Plotti F., Palaia I. et al. Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(1):34–9. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3282f2fd68.
  9. Panici P.B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):560–6. DOI: 10.1093/jnci/dji102.
  10. Harter P., Sehoul J., Lorusso D. et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms – a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017;35(15 suppl):5500. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.5500.
  11. ASTEC The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3.
  12. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(10):918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470.

#### Вклад авторов

А.Я. Ким: составление плана статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, общее редактирование рукописи;  
Л.И. Маркушин: написание и редактирование рукописи;  
С.А. Волчѐнков, В.К. Осетник, П.И. Сорокин, О.Г. Маторина, А.А. Гаврилюкова: написание текста рукописи;  
В.В. Гушин: идея анализа, составление плана статьи, обзор публикаций по теме статьи, общее редактирование рукописи, научное руководство.

#### Authors' contributions

A.Ya. Kim: developing the plan of the article, reviewing of publications of the article's theme, article writing, general editing of the article;  
L.I. Markushin: article writing and editing;  
S.A. Volchenkov, V.K. Osetnik, P.I. Sorokin, O.G. Matorina, A.A. Gavrilyukova: article writing;  
V.V. Gushchin: idea of the analysis, developing the plan of the article, reviewing of publications of the article's theme, general editing of the article, scientific leadership.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Влияние клиничко-патологических и хирургических факторов на возникновение рецидива пограничных опухолей яичников в различных возрастных группах

Ф.В. Новиков<sup>1</sup>, В.П. Бондарев<sup>2</sup>, Е.С. Мишина<sup>1,3</sup>, М.В. Мнихович<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

<sup>2</sup>ОБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро»; Россия, 305007 Курск, ул. Сумская, 45А;

<sup>3</sup>ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 305524 Курская область, Курский район,  
Рышковский сельсовет, хутор Кислино, ул. Елисеева, 1;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;  
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Екатерина Сергеевна Мишина [katusha100390@list.ru](mailto:katusha100390@list.ru)

**Введение.** Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) из-за своего неясного биологического потенциала остаются проблемой для онкогинекологов. С одной стороны, частые рецидивы опухолей, а с другой — высокая выживаемость при постановке диагноза у больных требуют тщательного взвешивания всех факторов риска при выборе тактики хирургического вмешательства при ПОЯ. Высокая частота рецидивов ПОЯ у пациенток фертильного возраста приводит к инвалидизации больных, ухудшению качества их жизни и потере репродуктивной функции.

**Цель исследования** — оценка влияния клиничко-морфологических факторов (наличие неинвазивных имплантатов, двустороннее поражение яичников, наличие псаммомных телец и фокусов малигнизации) и хирургических факторов (повреждение капсулы кисты и проведение сохраняющих фертильность операций) на рецидив ПОЯ в различных возрастных группах.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили протоколы прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала, полученного от пациенток с диагнозом ПОЯ за период с 2000 по 2017 г. включительно по данным ОБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро» г. Курска. Всего было проанализировано 110 протоколов впервые возникших ПОЯ и 14 протоколов рецидивов опухоли. Возраст пациенток, подвергшихся прижизненному патологоанатомическому исследованию, варьировал от 19 до 75 лет.

**Результаты и выводы.** Выявлено, что псаммомные тельца, сохраняющие фертильность операции и репродуктивный возраст ассоциируются с рецидивом ПОЯ. Пациентки с очагами малигнизации и двусторонним поражением имеют меньший риск рецидива опухоли по причине радикальной хирургической тактики лечения и, возможно, назначения химиотерапии в первом случае. Неинвазивные имплантаты не ассоциируются с риском рецидива ПОЯ.

**Ключевые слова:** пограничные опухоли яичников, факторы риска, рецидив

**Для цитирования:** Новиков Ф.В., Бондарев В.П., Мишина Е.С., Мнихович М.В. Влияние клиничко-патологических и хирургических факторов на возникновение рецидива пограничных опухолей яичников в различных возрастных группах. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):57–61.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-57-61

### The influence of clinical, pathological and surgical factors on the occurrence of recurrence of borderline ovarian tumors in different age groups

F.V. Novikov<sup>1</sup>, V.P. Bondarev<sup>2</sup>, E.S. Mishina<sup>1,3</sup>, M.V. Mnikhovich<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Karl Marx St., 305041 Kursk, Russia;

<sup>2</sup>Regional Forensic Medical Bureau; 45A Sumskaya St., Kursk 305007, Russia;

<sup>3</sup>Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary; 1 Eliseeva St., khutor Kislino, Ryshkovskiy selsovot, Kursk region 305524, Russia;

<sup>4</sup>Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy St., 117418 Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;  
1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia

**Background.** Borderline ovarian tumors (BOT), due to their unclear biological potential, remain a problem for oncogynecologists. On the one hand, frequent recurrences of tumors, and on the other hand, a high survival rate in the diagnosis of patients requires careful weighing of all risk factors when choosing surgical intervention tactics in patients with BOT. A large number of recurrences of BOT in patients of fertile age lead to disability of patients, deterioration of their quality of life and loss of reproductive function.

**Objective:** evaluation of the influence of clinical and morphological factors (the presence of non-invasive implants, bilateral lesion of the ovaries, the presence of psammous bodies and malignization tricks) and surgical factors (damage to the cyst capsule and carrying out fertility preserving operations) on the recurrence of BOT in various age groups.

**Materials and methods.** The material for the study was the protocols of an in vivo pathoanatomical study of a biopsy (surgical) material obtained from patients with a diagnosis of BOT for the period from 2000 to 2017 inclusive, according to the Regional Forensic Medical Bureau of Kursk. A total of 110 protocols for the first occurrence of BOT and 14 protocols for the tumor recurrences were analyzed. The age of patients undergoing an in vivo pathologic examination ranged from 19 to 75 years.

**Results and conclusions.** It has been revealed that psammous bodies, fertility preserving operations and reproductive age are associated with tumor recurrence. Groups of patients with foci of malignancy and bilateral lesions have a lower risk of BOT recurrence due to the radical surgical treatment tactics and possibly the use of chemotherapy in the first case. Non-invasive implants are not associated with the risk of BOT recurrence.

**Key words:** borderline ovarian tumors, risk factors, relapse

**For citation:** Novikov F.V., Bondarev V.P., Mishina E.S., Mnikhovich M.V. The influence of clinical, pathological and surgical factors on the occurrence of recurrence of borderline ovarian tumors in different age groups. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(2):57–61.

## Введение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) были впервые описаны американским гинекологом Говардом Тейлором в 1929 г. как «полузлокачественные» новообразования [1]. ПОЯ представляют собой неинвазивные опухоли, характеризующиеся атипичной пролиферацией эпителия, ядерной атипией и промежуточным (между доброкачественной опухолью и инвазивной карциномой) уровнем митотической активности. При ПОЯ не наблюдается деструктивная инвазия стромы. Согласно новой классификации опухолей женских половых органов 2014 г. ПОЯ именуется также атипичными пролиферативными опухолями, тогда как определение «опухоль с низким злокачественным потенциалом» более не рекомендуется [2]. В соответствии с гистологической классификацией (Всемирная организация здравоохранения, 2014 г.) выделяют следующие гистологические типы ПОЯ:

- серозные опухоли: серозная пограничная опухоль, атипически пролиферирующая серозная, серозная пограничная – микропапиллярный вариант/неинвазивная серозная карцинома низкой степени злокачественности;
- муцинозные опухоли: муцинозная пограничная, атипически пролиферирующая муцинозная;
- эндометриоидные опухоли: эндометриоидная пограничная, атипически пролиферирующая эндометриоидная;
- светлоклеточные опухоли: светлоклеточная пограничная, атипически пролиферирующая светлоклеточная;
- опухоли Бреннера: пограничная опухоль Бреннера, атипически пролиферирующая опухоль Бреннера;
- серозно-муцинозные опухоли: серозно-муцинозная, атипически пролиферирующая серозно-муцинозная.

Пограничные опухоли яичников составляют примерно от 10 до 20 % всех эпителиальных форм новообразований яичников, годовая распространенность которых – 1,8–4,8 случая на 100 тыс. женщин [3, 4]. Примечательно, что доля ПОЯ имеет тенденцию к увеличению [5]. ПОЯ часто встречаются у молодых женщин; согласно различным исследованиям, средний возраст больных составляет 38 лет. Большинство ПОЯ диагностируются на ранней стадии, но и диагностированная на поздних стадиях опухоль также имеет благоприятный прогноз [6]. Сохранение фертильности является важным фактором при планировании лечения молодых пациенток с ПОЯ в связи с детородным возрастом и благоприятным прогнозом, однако оно же выступает и фактором риска рецидива опухоли [7]. На сегодняшний день широко распространены сохраняющие фертильность операции, их относительная безопасность и осуществимость были продемонстрированы в многочисленных исследованиях [8, 9]. В практических рекомендациях по лечению ПОЯ от 2018 г. пациенткам репродуктивного возраста с опухолью IA–IIIС стадии рекомендуется выполнение сохраняющих фертильность операций [10].

**Целью** данного ретроспективного исследования явилась оценка влияния некоторых клинико-патологических факторов (наличие имплантатов, псаммомных телец, очагов малигнизации в атипически пролиферирующей опухоли) и хирургических факторов (проведение органосохраняющей операции и нарушение целостности кисты) на рецидив ПОЯ.

## Материалы и методы

Материалом для исследования послужили протоколы прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала, полученного от пациенток с диагнозом ПОЯ за период с 2000 по 2017 г. включительно по данным ОБУЗ

«Областное патологоанатомическое бюро» г. Курска. Всего было проанализировано 110 протоколов впервые возникших ПОЯ и 14 протоколов рецидивов опухоли. Возраст пациенток, подвергшихся прижизненному патологоанатомическому исследованию, варьировал от 19 до 75 лет (средний возраст 44,6 года).

Пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили больные без рецидивов ПОЯ ( $n = 96$ ; 87 %), 2-ю группу – больные с рецидивами ПОЯ ( $n = 14$ ; 13 %). Также пациентки были разделены по возрасту: больные репродуктивного возраста ( $n = 72$ ; 65 %) и достигшие постменопаузы ( $n = 38$ ; 35 %).

Анализ данных проводили непараметрическими методами с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и отношения шансов. Уровень значимости ( $p$ ) принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

В нашем исследовании серозные опухоли были самой многочисленной группой и составили 75 % (82 случая), муцинозные опухоли – 19 % (21 случай), смешанные – 6 % (7 случаев).

Доля случаев ПОЯ с неинвазивными имплантатами составила 11 % ( $n = 12$ ). ПОЯ с инвазивным имплантатом по новой классификации Всемирной организации здравоохранения классифицируется как высокодифференцированная инвазивная карцинома, поэтому случаи с инвазивными имплантатами были определены нами в группу ПОЯ с малигнизацией. Статистически различие групп по наличию рецидива ПОЯ и по возрасту оказалось статистически незначимым ( $p > 0,05$ ). Данный результат согласуется с результатами метаанализа 97 исследований, включившего 4129 пациентов с диагнозом серозной ПОЯ, сообщавшими об общей выживаемости при ПОЯ практически 95,3 % при наличии неинвазивных имплантатов, тогда как выживаемость пациенток с опухолями, связанными с инвазивными имплантатами, была снижена до 66 % [11]. Однако многие исследования, в частности отечественные [12], указывают на повышение риска рецидива при обнаружении неинвазивных имплантатов ПОЯ, что, в свою очередь, приводит к снижению выживаемости больных. Также в нашем исследовании не было выявлено значимых различий между частотой встречаемости неинвазивных имплантатов в различных гистологических типах ПОЯ, хотя многие исследователи указывают на большую встречаемость имплантатов при серозном гистологическом типе новообразования.

Псаммомные тельца были найдены в 7 (6 %) случаях (рис. 1), причем в опухолях с рецидивом их доля составила 21 % (3 случая), а в группе без рецидивов – 4 % (4 случая), различие между 2 группами статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Между возрастными группами статистически значимых различий нами не обнаружено.

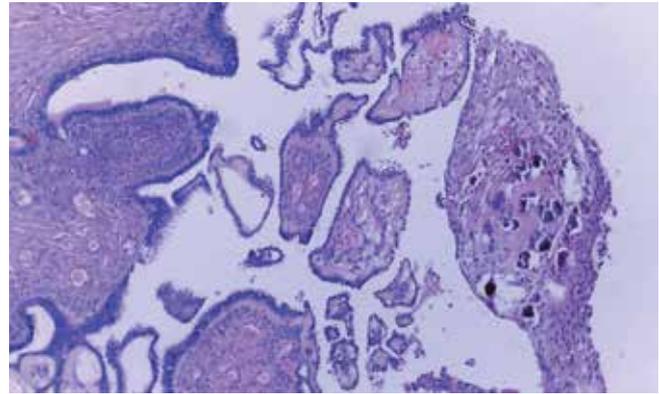


Рис. 1. Морфологическая картина пограничной опухоли яичника с наличием псаммомных телец. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$

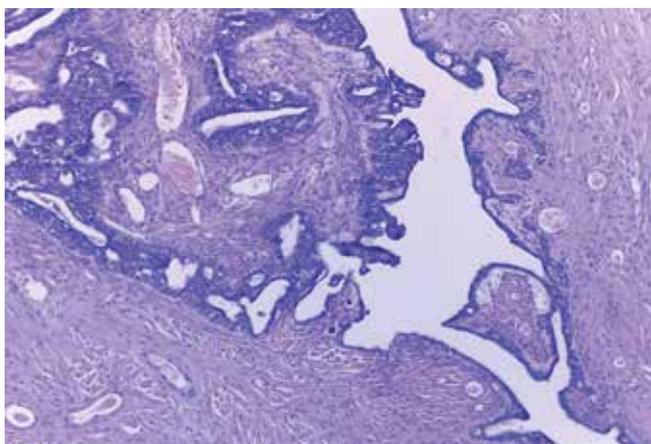
Fig. 1. Morphological features of a borderline ovarian tumor with psammoma bodies. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 40$

Псаммомные тельца являются важным фактором прогноза, о чем свидетельствуют данные исследования И.И. Виноградова и соавт. [12], в котором показано, что у пациенток с рецидивами ПОЯ псаммомные тельца были выявлены в 50 % случаев, а у пациенток без рецидивов – в 25,3 % случаев. Являясь результатом усиленного апоптоза, псаммомные тельца отличаются повышенным содержанием коллагена IV типа, который потенцирует действие металлопротеаз опухолевых клеток, что может способствовать их дальнейшей диссеминации и имплантационному метастазированию [12].

Из всех случаев ПОЯ двустороннее поражение яичников опухолью наблюдалось в 17 (15 %) случаях, что имеет прогностическое значение. Поражение 2 яичников повышает стадию опухоли согласно классификации FIGO, однако в нашем исследовании различие в группах с рецидивом и без него статистически незначимо. Это объясняется тем, что пациенткам с двусторонним поражением яичников радикальные операции проводились чаще, чем в оставшейся выборке: 13 (76 %) случаев против 42 (38 %) случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). В возрастных группах статистического различия также не наблюдалось.

Согласно современным представлениям ПОЯ являются переходной стадией между аденомой и высокодифференцированной карциномой яичников [13], поэтому в данных опухолях могут быть обнаружены фокусы малигнизации (рис. 2).

Из исследования такие случаи были исключены, поскольку согласно современной классификации данные новообразования следует классифицировать как инвазивные карциномы низкой степени злокачественности. Хотя таких случаев было 13 (12 %) во всей выборке, при малигнизации не отмечено ни одного случая рецидива. Данный феномен, возможно, связан, с одной стороны, с радикальной хирургической



**Рис. 2.** Морфологическая картина пограничной опухоли яичника с наличием фокуса малигнизации. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$   
**Fig. 2.** Morphological features of a borderline ovarian tumor with a focus of malignant growth. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 40$

тактикой (в группе ПОЯ с малигнизацией было проведено 10 (77 %) не сохраняющих фертильность операций, в отличие от группы ПОЯ с рецидивами, где было проведено лишь 2 (14 %) не сохраняющие фертильность операции,  $p < 0,05$ ), а с другой – с назначением противоопухолевой химиотерапии.

Сохраняющие фертильность операции являются значительным фактором риска рецидива, что было показано в многочисленных исследованиях [14]. По нашим данным, такие операции были выполнены в 54 (49 %) случаях: в группе ПОЯ с рецидивами – у 12 (86 %) пациенток из 14, а в группе ПОЯ без рецидивов – у 42 (56 %) пациенток. При этом зафиксировано статистически значимое различие между исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ). Вероятность рецидива ПОЯ у пациенток, которым проводились сохраняющие фертильность операции, в 7,7 раза выше, чем у больных, которым проводились операции, не сохраняющие фертильность. Сохраняющие фертильность операции в репродуктивном возрасте были проведены в 47 (65 %) случаях, что отличается от тактики в постменопаузальный период (8 (21 %) случаев). При этом нами было отмечено статистически значимое различие между исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ). В структуре

самых рецидивов 13 (93 %) случаев пришлось на средний репродуктивный возраст.

Нарушение целостности кист является фактором, увеличивающим риск рецидива и приводящим к повышению стадии опухоли по классификации FIGO. В нашем исследовании целостность кисты была нарушена в 50 (45 %) случаях из 110. И хотя повреждение капсулы кисты в группе с рецидивами ПОЯ наблюдалось в 9 (64 %) случаях против 40 (41 %) случаев в группе без рецидивов, данный факт остался статистически недостоверным ( $p > 0,05$ ).

### Выводы

Результаты исследования показали, что рецидив ПОЯ достоверно чаще случается у женщин репродуктивного возраста, что связано с большой долей сохраняющих фертильность операций в этой группе пациенток. В группе больных с неблагоприятным фактором в виде очагов малигнизации ПОЯ не было ни одного случая рецидива, что указывает на протекторное действие более радикальных операций и, возможно, назначения химиотерапии на рецидив ПОЯ. Основываясь на том, что опасность сохраняющих фертильность операций не является основанием для отказа от них, так как радикальная хирургическая тактика приводит к инвалидизации пациенток и ухудшению качества их жизни, в нашем исследовании доказано, что рецидив сам по себе приводит к инвалидизации женщины из-за последующего оперативного вмешательства, которое является более радикальным, чем предыдущее. Поэтому требуется поиск методов профилактики рецидивов после сохраняющих фертильность операций у пациенток, страдающих ПОЯ. Также было показано, что такие клиничко-патологические факторы, как неинвазивные имплантаты и двустороннее поражение яичников, не имеют прогностической ценности, в то время как псаммомные тельца достоверно чаще встречаются в ПОЯ, которые дают рецидивы. Таким образом, противоречивые данные о значимости различных клиничко-патологических факторов в прогнозе рецидива ПОЯ требуют большего внимания лечащих врачей и патоморфологов к постановке диагноза и выработке верной тактики лечения пациенток с ПОЯ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Makarewicz H., Emerich J., Olszewski J. Comparison of two groups of patients with serous and mucinous types of borderline ovarian tumors. *Ginekol Pol* 2003;74(1):24–31.
2. Hauptmann S., Friedrich K., Redline R. et al. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch* 2017;470(2):125–42. DOI: 10.1007/s00428-016-2040-8.
3. Trillsch F., Ruetzel J.D., Herwig U. et al. Surgical management and perioperative morbidity of patients with primary borderline ovarian tumor (borderline ovarian tumor). *J Ovar Res* 2013;6(1):48. DOI: 10.1186/1757-2215-6-48.
4. Akeson M., Zetterqvist B.M., Dahllof K. et al. Population-based cohort follow-up study of all patients operated for borderline ovarian tumor in western Sweden during an 11-year period. *Int J Gynecol Obstet* 2008;18(3): 453–9. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01051.x.

5. Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26<sup>th</sup> annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95(suppl 1):S161–92. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60033-7.
6. Ureyen I., Karalok A., Tasci T. et al. The factors predicting recurrence in patients with serous borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol cancer* 2016;26(1):66–72. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000568.
7. Helpman L., Beiner M.E., Aviel-Ronen S. et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2015;104:138–44. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.038.
8. Levine J., Canada A., Stern C.J. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4831–41. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8312.
9. Uzan C., Nikpayam M., Ribassin-Majed L. et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol* 2014;25:1312–9. DOI: 10.1093/annonc/mdl139.
10. Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2018. Том 8. С. 171–177. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-11.pdf>. [Davydova I.Yu., Karseladze A.I., Kuznetsov V.V. et al. Practical recommendations for the treatment of borderline ovarian tumors. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO № 3s2, 2018. Vol. 8. Pp. 171–177. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-11.pdf>. (In Russ.)].
11. Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31(5): 539–57.
12. Виноградов И.И., Андреева Ю.Ю., Новикова Е.Г. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза при пограничных опухолях яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;3:22–5. [Vinogradov I.I., Andreeva Yu.Yu., Novikova E.G. et al. Clinical and morphological prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014;3:22–5. (In Russ.)].
13. Cheng E.J., Kurman R.J., Wang M. et al. Molecular genetic analysis of ovarian serous cystadenomas. *Lab Invest* 2004;84(6):778–84. DOI: 10.1038/labinvest.3700103.
14. Новикова, Е.Г., Андреев Ю.Ю., Шевчук А.С. Пограничные опухоли яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2013;1:84–91. [Novikova, E.G., Andreev Yu.Yu., Shevchuk A.S. Borderline ovarian tumors. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2013;1:84–91. (In Russ.)].

**Вклад авторов**

Ф.В. Новиков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
В.П. Бондарев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование рукописи;  
Е.С. Мишина: анализ полученных данных, научное редактирование рукописи;  
М.В. Мнихович: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

F.V. Novikov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
V.P. Bondarev: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing;  
E.S. Mishina: analysis of the obtained data, scientific editing;  
M.V. Mnikhovich: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Е.С. Мишина/E.S. Mishina: <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>  
М.В. Мнихович/M.V. Mnikhovich: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>

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

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

## Диагностическая значимость гормональных, биохимических и эхографических методов исследования при раке эндометрия в постменопаузальном периоде

М.А. Гарашова, Э.М. Алиева

Кафедра акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета;  
Республика Азербайджан, AZ1022 Баку, ул. Бакиханова, 23

Контакты: Мина Ариф кызы Гарашова [tinagarashova5@gmail.com](mailto:tinagarashova5@gmail.com)

**Цель исследования** – определить значимость гормональных, биохимических, эхографических методов исследования в диагностике рака эндометрия.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 больных раком эндометрия с различной стадией распространенности опухолевого процесса. Средний возраст пациенток составил  $62,4 \pm 1,0$  года. Исследование распространенности опухолевого процесса позволило установить, что доля больных с I стадией составила 68 %, со II стадией – 30 %, с III стадией – 2 %.

**Результаты и выводы.** Установлено статистически значимое уменьшение соотношения лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон ( $0,69 \pm 0,09$ ), повышение уровней пролактина ( $467,3 \pm 35,1$  нг/мл), дегидроэпиандростерон-сульфата ( $92,9 \pm 14,4$  нг/мл), эстрогена ( $101,6 \pm 6,29$  нг/мл), прогестерона ( $1,9 \pm 0,52$  нг/мл), а также снижение показателей эстрадиола ( $17,4 \pm 3,4$  нг/мл) и тестостерона ( $0,5 \pm 0,02$  нг/мл). По данным эхографических исследований установлено патологическое увеличение толщины эндометрия ( $24,9 \pm 2,7$  мм) на фоне увеличения размеров матки и яичников. Показатели биохимических исследований у больных раком эндометрия в постменопаузальном периоде были в пределах физиологического диапазона.

**Ключевые слова:** постменопаузальный период, рак эндометрия, гиперандрогения, эндометрий

**Для цитирования:** Гарашова М.А., Алиева Э.М. Диагностическая значимость гормональных, биохимических и эхографических методов исследования при раке эндометрия в постменопаузальном периоде. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):62–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-62-66

### Diagnostic significance of hormonal, biochemical and echographic methods of research in postmenopausal women with endometrial cancer

M.A. Garashova, E.M. Aliyeva

Department of Obstetrics and Gynecology, Azerbaijan Medical University; 23 Bakikhanova St., Baku AZ1022, Republic of Azerbaijan

**Objective:** to determine the significance of hormonal, biochemical, echographic research methods in the diagnosis of endometrial cancer.

**Materials and methods.** Fifty patients with endometrial cancer with varying degree of severity were examined. The average age of patients with endometrial cancer was  $62.4 \pm 1.0$  years. The study of the prevalence of the tumor process made it possible to establish that the frequency of patients with stage I was 68 %, with stage II – 30 %, and with stage III – 2 %.

**Results and conclusions.** According to hormonal studies, the statistical significance of a decrease in the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio ( $0.69 \pm 0.09$ ), an increase in prolactin levels ( $467.3 \pm 35.1$  ng/ml), dehydroepiandrosterone sulfate ( $92.9 \pm 14.4$  ng/ml), estrone ( $101.6 \pm 6.29$  ng/ml), progesterone ( $1.9 \pm 0.52$  ng/ml), as well as a decrease in estradiol ( $17.4 \pm 3.4$  pg/ml) and testosterone ( $0.5 \pm 0.02$  ng/ml) levels. According to echographic studies, a pathological increase in the thickness of the endometrium ( $24.9 \pm 2.7$  mm) was established with the background of increasing the size of the uterus and ovaries. Indicators of biochemical studies in patients with endometrial cancer in the postmenopausal period were within the range of physiological fluctuations.

**Key words:** postmenopausal period, endometrial cancer, hyperandrogenism, endometrium

**For citation:** Garashova M.A., Aliyeva E.M. Diagnostic significance of hormonal, biochemical and echographic methods of research in postmenopausal women with endometrial cancer. Opuhohli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):62–6.

### Введение

Одной из важных проблем современной онкогинекологии является ранняя диагностика опухолей репродуктивной системы. Имеются многочисленные скрининговые программы, целью которых является ранняя диагностика опухолей гениталий в различные периоды жизни женского организма [1, 2].

Диагностика гиперпластических процессов и рака эндометрия (РЭ) основывается на клинической симптоматике, данных ультразвукового исследования (УЗИ), гистероскопии и морфологического исследования соскоба эндометрия, а также на данных магнитно-резонансной томографии. По результатам клинических исследований установлено, что гиперплазия эндометрия в 41,9 % случаев проявляется кровянистыми выделениями, в 34,3 % – мажущими кровянистыми выделениями, в 23,8 % – нерегулярными обильными длительными менструациями [3–5].

Ультразвуковыми маркерами патологии эндометрия в постменопаузе являются:

- увеличение толщины эндометрия  $>5$  мм при длительном постменопаузальном периоде;
- наличие в полости матки гипо- и анэхогенных структур различных размеров (3–12 мм) при нормальных показателях толщины эндометрия;
- наличие в полости матки образований средней и повышенной эхогенности размером  $>3$  мм с четкими контурами [6, 7].

Информативность УЗИ при диагностике гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах составляет 60 %. Следует отметить, что у 40 % пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия по данным УЗИ гистологическое исследование данный диагноз не подтверждает [6, 8].

Наличие у женщин в постменопаузальном периоде кровянистых выделений является основанием для применения трансвагинальной ультрасонографии для исключения РЭ. Показатель толщины эндометрия  $>5$  мм является одним из критериев диагностики РЭ. Специфичность данного показателя при диагностике РЭ составляет 61 % [9, 10].

Применение трансвагинальной ультрасонографии в постменопаузальном периоде является важным:

- при наличии постменопаузального кровотечения;
- исключении РЭ и интраэпителиальной неоплазии эндометрия;
- определении толщины эндометрия при показателе М-ЭХО  $>4$  мм;
- как альтернатива биопсии эндометрия при начальных проявлениях кровянистых выделений;
- для диагностики патологии эндометрия у женщин в постменопаузальном периоде наряду с гистероскопией и биопсией эндометрия;

- в определении толщины эндометрия у женщин с аденомиозом, гиперплазией эндометрия, ожирением как метод предоперационной подготовки [11, 12].

Исходя из актуальности проблемы, целью исследования явилось определение информативности гормональных, биохимических и эхографических методов исследования в диагностике РЭ.

### Материалы и методы

Обследовано 50 больных с РЭ различной степени выраженности. Средний возраст пациенток –  $62,4 \pm 1,0$  (50–83) года. Доля пациенток с I стадией заболевания составила 68 % ( $n = 34$ ), при этом у 42 % ( $n = 21$ ) определялась IA стадия опухолевого процесса с распространением опухоли в миометрий  $<1/2$  его толщины, у 26 % ( $n = 13$ ) пациенток – IB стадия с инвазией опухоли в миометрий  $>1/2$  его толщины, у 30 % ( $n = 15$ ) – II стадия РЭ с прорастанием опухоли в строму шейки, у 2 % ( $n = 1$ ) – III стадия РЭ с наличием метастазов в тазовых лимфатических узлах. Средний индекс массы тела пациенток –  $32,7 \pm 10,0$  (23,2–25,8) кг/м<sup>2</sup>.

Изучение анамнеза больных с РЭ в постменопаузальном периоде позволило установить у них средний возраст начала менархе  $12,2 \pm 0,3$  (11–16) года. У 86 % ( $n = 43$ ) больных отмечались регулярные менструации, у 55,3 % ( $n = 26$ ) в анамнезе 4 и более беременности. Частота бесплодия в данной группе больных составила 14,9 % ( $n = 7$ ). В анамнезе пациенток была выявлена высокая частота искусственного прерывания беременности (46,8 %) и родов (70 %).

При обследовании больных с РЭ в постменопаузе применялись гормональные, биохимические, радиологические, морфологические методы исследования.

При проведении настоящего исследования с целью изучения информативности уровней гормонов у женщин с РЭ в постменопаузальном периоде были определены уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, эстрогена, эстрадиола, прогестерона, тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата. Эти данные были сравнены с показателями V.V. Rahimova (2018), полученными у женщин с неосложненным течением постменопаузального периода.

Всем больным с подозрением на РЭ обязательно проводили трансвагинальное УЗИ. Выполняли определение эхографических показателей матки и яичников, в том числе размеров опухоли, толщины эндометрия.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования уровней гормонов у больных с РЭ в постменопаузальном периоде представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Показатели гормонов у больных с раком эндометрия в постменопаузальном периоде ( $M \pm Se$ )

**Table 1.** Levels of hormones in postmenopausal women with endometrial cancer ( $M \pm Se$ )

Показатель Parameter	Больные раком эндометрия в постменопаузе Postmenopausal women with endometrial cancer	Женщины с неосложненным течением постменопаузального периода Women with uncomplicated postmenopausal period	<i>p</i>
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/mL	46,4 ± 6,3 (18,5–97,11)	54,24 ± 2,4	>0,05
ЛГ, мМЕ/мл LH, mIU/mL	31,9 ± 4,9 (3,15–69,8)	21,92 ± 1,92	>0,05
ЛГ/ФСГ LH/FSH	0,69 ± 0,09	2,49 ± 0,03	<0,05
Пролактин, нг/мл Prolactin, ng/mL	467,3 ± 35,1 (310,0–602,0)	116,86 ± 3,99	<0,05
ДГЭА-С, пг/мл DHEA-S, pg/mL	92,9 ± 14,4 (25,4–348,9)	1,3 ± 0,03	<0,05
Эстрон, нг/мл Estrone, ng/mL	101,6 ± 6,29 (442,0–191,2)	9,5 ± 0,52	<0,05
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/mL	17,4 ± 3,4 (4,0–48,46)	40,4 ± 2,1	<0,05
Эстриол, пг/мл Estriol, pg/mL	0,06 ± 0,001 (0,04–0,07)	–	–
Прогестерон, нг/мл Progesterone, ng/mL	1,9 ± 0,52 (0,04–20,05)	0,54 ± 0,09	<0,05
Общий тестостерон, нг/мл Total testosterone, ng/mL	0,5 ± 0,02 (0,02–4,35)	1,81 ± 0,005	<0,05

**Примечание.** ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат.  
**Note.** FSH – follicle-stimulating hormone, LH – luteinizing hormone, DHEA-S – dehydroepiandrosterone sulfate.

Как видно из табл. 1, у больных с РЭ в постменопаузе отмечается статистически достоверное увеличение уровней пролактина, дегидроэпиандростерон-сульфата, эстрогена, прогестерона и достоверное уменьшение соотношения лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон, уровней эстрадиола и общего тестостерона.

Эхографическое исследование больных с РЭ в постменопаузальном периоде позволило установить, что из 50 (68 %) пациенток у 34 опухолевый процесс определялся в пределах тела матки, у 15 (30 %) выявлялось прорастание опухоли в строму шейки матки.

Результаты эхографического исследования органов репродуктивной системы у больных с РЭ

**Таблица 2.** Эхографические показатели органов репродуктивной системы у больных с раком эндометрия в постменопаузальном периоде ( $M \pm Se$ )

**Table 2.** Echographic parameters of the reproductive organs in postmenopausal women with endometrial cancer ( $M \pm Se$ )

Показатель Parameter	Больные раком эндометрия в постменопаузе Postmenopausal women with endometrial cancer	Женщины с неосложненным течением постменопаузального периода Women with uncomplicated postmenopausal period	<i>p</i>
Матка: Uterus:			
длина, мм length, mm	63,4 ± 3,3 (34–126)	44,44 ± 0,9 (25–58)	<0,05
ширина, мм width, mm	52,1 ± 2,4 (20–78)	40,66 ± 0,08 (35–45)	<0,05
передне-задний диаметр anteroposterior diameter	54,2 ± 2,3 (33–80)	27,76 ± 0,025 (18–32)	<0,05
толщина эндометрия, мм endometrial thickness, mm	24,9 ± 2,7 (5–100)	2,2 ± 0,05 (0,6–1,4)	<0,05

Окончание табл. 2  
End of the table 2

Показатель Parameter	Больные раком эндометрия в постменопаузе Postmenopausal women with endometrial cancer	Женщины с неосложненным течением постменопаузального периода Women with uncomplicated postmenopausal period	<i>p</i>
Правый яичник: Right ovary:			
длина, мм length, mm	26,8 ± 2 (15–38)	18,82 ± 0,09 (10–20)	<0,05
ширина, мм width, mm	18,3 ± 1,4 (11–27)	11,1 ± 0,04 (8–14)	<0,05
толщина, мм depth, mm	23,4 ± 0,8 (12–26)	15,9 ± 0,07 (12–20)	<0,05
Левый яичник: Left ovary:			
длина, мм length, mm	28,3 ± 1,9 (16–36)	19,34 ± 0,07 (10–25)	<0,05
ширина, мм width, mm	17,9 ± 1,2 (10–25)	10,74 ± 0,05 (8–14)	<0,05
толщина, мм depth, mm	20,2 ± 0,3 (11–24)	14,59 ± 0,08 (12–18)	<0,05

Таблица 3. Результаты биохимического исследования больных с раком эндометрия в постменопаузальном периоде (*M ± Se*)

Table 3. Biochemical parameters in postmenopausal women with endometrial cancer (*M ± Se*)

Показатель Parameter	Больные раком эндометрия в постменопаузе Postmenopausal women with endometrial cancer	Женщины с неосложненным течением постменопаузального периода Women with uncomplicated postmenopausal period	Лабораторный нормативный показатель Reference range
Аланинаминотрансфераза, г/л Alanine aminotransferase, g/L	16,1 ± 1,1 (6,1–40,4)	15,6 ± 1,21 (7,2–2,5)	7–25
Аспаргатаминотрансфераза, г/л Aspartate aminotransferase, g/L	18,0 ± 0,9 (11,4–36)	18,7 ± 0,95 (16–32)	13–35
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л Gamma-glutamyltransferase, IU/L	40,3 ± 9,5 (22–45)	31,1 ± 2,6 (9–39)	6–42
Общий белок, г/л Total protein, g/L	52,0 ± 2,1 (40–90,6)	68,1 ± 4,1 (64–81)	65–85
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,4 ± 0,2 (4,64–6,5)	6,5 ± 0,31 (5,1–7,2)	4,5–7,77
Креатинин, мг/дл Creatinine, mg/dL	67,1 ± 2,0 (6,69–35,7)	78,9 ± 6,5 (59–92)	53–97
Остаточный азот, ммоль/л Non-protein nitrogen, mmol/L	12,8 ± 1,3 (9,8–16)	15,3 ± 7,8 (9–21)	12,5–25,0
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	8,0 ± 4,2 (2,4–40)	6,9 ± 2,4 (3–8)	2,5–8,3
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	6,0 ± 0,11 (5,7–11,2)	5,5 ± 0,9 (4,2–6,6)	3,3–6,4

в постменопаузальном периоде представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у больных с РЭ в постменопаузальном периоде отмечается достоверное

увеличение размеров матки, включая толщину эндометрия. Было также установлено достоверное увеличение размеров обоих яичников (*p* < 0,05).

Всем пациенткам с РЭ в постменопаузальном периоде было проведено биохимическое исследование крови. Результаты представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, показатели биохимических исследований у больных с РЭ в постменопаузальном периоде были в пределах физиологических диапазонов.

### Выводы

Таким образом, у больных с РЭ в постменопаузальном периоде отмечаются гиперпролактинемия,

гиперандрогения надпочечникового генеза, повышение уровней эстрогена и пролактина при низких показателях соотношения ЛГ/ФСГ, уровней эстрадиола и тестостерона, а также статистически достоверное увеличение толщины эндометрия на фоне увеличения эхографических показателей матки и яичников, что является важным диагностическим критерием и имеет важное значение в планировании методов лечения и прогнозировании его результатов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burger H.G., Hale G.E., Robertson D.M., Dennerstein L. A review of Hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Repr Upd* 2007;13(6):559–65.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30.
3. Кондрикова Н.И., Силакова А.В. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации. *Архив патологии* 2010;72(1):60–2. [Kondrikova N.I., Silakova A.V. Hyperplastic and precancerous changes in the endometrium: terminology and classification. *Arkhiiv patologii* = *Archive of Pathology* 2010;72(1):60–2. (In Russ.)].
4. Кузнецов Р.Э., Соколова Л.М. Применение амбулаторной гистероскопии у больных пожилого возраста. *Военно-медицинский журнал* 2009;CCCXXX(7):69. [Kuznetsov R.E., Sokolova L.M. Outpatient hysteroscopy in elderly patients. *Voennomeditsinskiy zhurnal* = *Military Medical Journal* 2009;CCCXXX(7):69. (In Russ.)].
5. Пушкарев В.А., Мустафина Г.Т., Хуснутдинов Ш.М., Кулавский Е.В. Железистая гиперплазия эндометрия. Диагностика, клиника, лечение. *Креативная хирургия и онкология* 2013;23–7. [Pushkarev V.A., Mustafina G.T., Khusnutdinov Sh.M., Kulavskiy E.V. Glandular hyperplasia of the endometrium. Diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya* = *Creative Surgery and Oncology* 2013;23–7. (In Russ.)].
6. Честнова Г.П., Кулюшина Е.А., Абашин В.Г., Ефименко Н.А. Особенности диагностики гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы. *Клиническая медицина* 2013;9:46–7. [Chestnova G.P., Kulyushina E.A., Abashin V.G., Efimenko N.A. Diagnosis of endometrial hyperplasia in women with long-term menopause. *Klinicheskaya meditsina* = *Clinical Medicine* 2013;9:46–7. (In Russ.)].
7. Goldstein S.R. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):10–1.
8. ACOG Committee Opinion № 734 Summary: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2018;131(5):945–6.
9. Timmermans A., Opmeer B.C., Khan K.S. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;116(1):160–7.
10. Van Hanegem N., Breijer M.C., Khan K.S., Clark T.J. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: An evidence-based approach. *Maturitas* 2011;68:155–64.
11. Santoro N., Taylor E.S. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38(3):455–66.
12. Zucchetto A., Serraino D., Polesel J. et al. Hormonerelated factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:316–21.

### Вклад авторов

М.А. Гарашова, Э.М. Алиева: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

### Authors' contributions

M.A. Garashova, E.M. Alieva: developing the research design, obtaining data for analysis and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

### Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 18.04.2019. Принята к публикации: 27.05.2019.

Article received: 18.04.2019. Accepted for publication: 27.05.2019.

## Лечение хронического болевого синдрома у больных с запущенными формами рака шейки матки в амбулаторных условиях

**М.Н. Бургоева**

*Ошский межобластной центр онкологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики;  
Республика Кыргызстан, 723506 Ош, ул. Ашимахунова, 46*

*Контакты: Миновар Нышиановна Бургоева bminovar1978@mail.ru*

*Проведен анализ эффективности применения таблетированного морфина сульфата при хроническом болевом синдроме у 52 больных с запущенным раком шейки матки (III–IV стадии), которые находились под нашим наблюдением в 2015–2016 гг. Для оценки интенсивности боли использовали визуально-аналоговую шкалу. У всех пациенток было отмечено наличие болевого синдрома: у 39 (75 %) пациенток – сильная боль (4–6 баллов), а у 13 (25 %) – очень сильная нестерпимая боль (7–10 баллов). Во всех случаях при регулярном применении таблетированного морфина сульфата и вспомогательных препаратов достигнут хороший эффект терапии: у 39 (75 %) пациенток интенсивность боли уменьшилась с 4–6 до 0–3 баллов, у 13 (25 %) пациенток – с 7–10 до 4–6 баллов.*

**Ключевые слова:** запущенный рак шейки матки, хронический болевой синдром, визуально-аналоговая шкала, таблетированный морфин сульфат

**Для цитирования:** Бургоева М.Н. Лечение хронического болевого синдрома у больных с запущенными формами рака шейки матки в амбулаторных условиях. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):67–70.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-67-70

### Treatment of chronic pain syndrome of patients with advanced forms of uterine cervical cancer in ambulatory conditions

**M.N. Burgoeva**

*Osh Interregional Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan;  
46 Ashimakhunova St., Osh 723506, Republic of Kyrgyzstan*

*The analysis of the effectiveness of the use of morphine sulfate tablets in chronic pain syndrome in 52 patients with advanced cervical cancer (stage III–IV), which were under our supervision in 2015–2016, is presented. To assess the intensity of pain, was used a visual-analogue scale. All patients had pain syndrome: 39 (75 %) patients had severe pain (4–6 points), and 13 (25 %) had very severe unbearable pain (7–10 points). In all cases, with regular use of morphine sulfate tablets and ancillary drugs, a good effect of therapy was achieved: in 39 (75 %) patients the intensity of pain decreased from 4–6 points to 0–3 points, and in 13 (25 %) patients – from 7–10 points to 4–6 points.*

**Key words:** advanced cervical cancer, chronic pain syndrome, visual analogue scale, morphine sulfate tablets

**For citation:** Burgoeva M.N. Treatment of chronic pain syndrome of patients with advanced forms of uterine cervical cancer in ambulatory conditions. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):67–70.

#### Введение

Ежегодно в мире регистрируется около 0,5 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗН) шейки матки (ШМ), из них около 300 тыс. больных умирают. ЗН ШМ занимают 2-е место в структуре заболеваемости в женской популяции и, что особенно важно, уносят жизни молодых трудоспособных женщин, имеющих семью, детей [1–3].

В России насчитывается свыше 3 млн 90 тыс. человек с установленным диагнозом ЗН, из которых ежегодно умирают около 300 тыс., и каждый год выявляется более 500 тыс. новых случаев ЗН. На

начальных стадиях опухолевого процесса 35–50 % больных жалуются на боль, при прогрессировании ЗН их число увеличивается до 75 %, а в терминальной стадии – до 95–100 %. Таким образом, число онкологических больных, нуждающихся в обезболивающей терапии, значительно превышает число умерших от ЗН и составляет около 433 тыс. пациентов [4–6].

Рак шейки матки (РШМ) в 2016 г. занял 2-е место (14,8 %) в структуре заболеваемости ЗН среди женского населения Кыргызской Республики (КР), уступив лишь раку молочной железы (19,2 %). В динамике отмечается рост числа случаев РШМ как в целом по КР,

так и по регионам. В структуре смертности по КР РШМ занял 3-е место (7,2 %), а однолетняя летальность составила 51 % [1].

В Ошской области заболеваемость ЗН ШМ с 2010 г. имела волнообразную динамику, и в 2013 г. данная патология заняла 1-е место (13,9 %) среди всех ЗН женского населения, опередив рак молочной железы, и не уступала свое лидерство до 2016 г. (12 %) [1].

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и терапии опухолей, по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ближайшем будущем заболеваемость и смертность от рака будут увеличиваться, соответственно, будет расти и число пациентов с болевыми синдромами, обусловленными опухолевым процессом. Боль — один из основных симптомов, причиняющих страдания пациентам при ЗН.

Достигнутые на сегодняшний день достаточно высокие показатели выживаемости пациенток с распространенным РШМ все же нельзя признать удовлетворительными. Это диктует необходимость проведения разноплановых исследований, имеющих целью увеличение продолжительности жизни как можно большего числа пациенток с распространенным РШМ. Исходя из сегодняшней ситуации, и возникла необходимость поиска адекватных подходов в лечении пациенток с РШМ, обеспечивающих наряду с радикализмом гормональный, сексуальный и психоэмоциональный статус как важнейшие составляющие качества жизни пациенток [7].

**Цель исследования** — оценить эффективность таблетированного морфина сульфата (morphine sulfate tablets, MST) при лечении хронического болевого синдрома у пациенток с запущенными формами РШМ.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением в 2015–2016 гг. находились 52 пациентки с запущенными формами РШМ, жительницы южного региона КР, состоящие на диспансерном учете в Ошском межобластном центре онкологии при Министерстве здравоохранения КР.

Средний возраст пациенток составил 51 (41–62) год. Большинство больных были из Карасуйского района — 14 (26,9 %), из г. Ош — 12 (23 %), из Узгенского района — 7 (13,4 %), из Наукатского — 5 (9,6 %), из Араванского — 4 (7,6 %), из Каракульджинского — 3 (5,7 %), из Алайского — 2 (3,8 %), из Жалалабатской области — 2 (3,8 %), из Баткенской области — 3 (5,7 %).

По стадиям заболевания пациентки распределились следующим образом: III стадия — 19 (36,5 %) случаев, IIIA стадия — 11 (21,1 %), IIIB — 16 (30,7 %), IV — 6 (11,5 %). У 26 (50 %) пациенток установлен плоскоклеточный неороговевающий рак, у 19 (36,5 %) — плоскоклеточный ороговевающий рак, у 5 (9,6 %) — эпидермоидный рак, а у 2 (3,8 %) — аденокарцинома.

Ранее 37 (71,1 %) пациенткам в разные сроки были проведены различные методы лечения,

комбинированные и комплексные: химиолучевая терапия (19 больных), операция + лучевая терапия (8), операция + химиолучевая терапия (10). Паллиативный курс полихимиотерапии (5-фторурацил, цисплатин) получили 9 (17,3 %) пациенток. В различные сроки после специального лечения у 37 больных отмечены рецидивы (23 случая) и продолжение болезни (14 случаев), в связи с чем им не была показана дальнейшая противоопухолевая терапия. Не получили никакого специального противоопухолевого лечения 6 (11,5 %) больных РШМ в связи с поздним обращением в Ошский межобластной центр онкологии при Министерстве здравоохранения КР; у них была установлена IV стадия опухолевидного процесса, и они имели противопоказания к специализированному лечению.

Боль всегда субъективна, и, независимо от ее оценки врачом, больной должен сам уметь оценить свою боль, под контролем медицинского персонала одновременно осуществляя мониторинг боли. В настоящее время апробированы различные шкалы и вопросники для оценки боли, использующиеся в специализированных центрах лечения боли. Мы использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) как наиболее рациональную и часто применяемую. Оценку хронического болевого синдрома проводили с целью выяснения интенсивности боли. До применения ВАШ у пациенток собирали анамнез боли, включавший данные о числе и локализации очагов боли, длительности предшествующего болевого анамнеза, применяемых анальгетиках, эффективности предшествующей терапии боли, влиянии боли на физическую активность, продолжительность ночного сна, возможность приема пищи и осуществления элементов гигиены.

#### Результаты и обсуждение

По определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) (2010) «боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или возможным повреждением тканей. Боль всегда субъективна. Каждый человек воспринимает ее через переживания, связанные с получением какого-либо повреждения в ранние годы его жизни. Боль — это телесное ощущение, но она также представляет собой всегда неприятное и потому эмоциональное переживание».

Согласно определению IASP к хронической боли относят боль, которая сохраняется более 3 мес без устранения вызвавшей ее причины. При этом ее выделяют как самостоятельное заболевание — хронический болевой синдром. При прогрессировании опухолевого процесса хронический болевой синдром отягощает жизнь больного и окружающих его людей, представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему [4, 5, 8, 9].

Не вызывает сомнений, что улучшение качества жизни пациентов в большинстве цивилизованных стран мира относится к числу приоритетных, наиболее важных и перспективных направлений современной медицины. Увеличение сроков выживания сегодня поднимает вопрос не только о том, сколько лет прожил пациент, но и о том, как он их прожил [10].

В 90 % случаев болевой синдром связан с опухолевым процессом и его лечением, и лишь в 10 % причиной боли являются сопутствующие заболевания. В 70 % боль возникает из-за поражения костей, прорастания или сдавления нервных структур, обструкции протоков, сосудов и поражения слизистых оболочек, 20 % случаев болевого синдрома связаны с диагностическими и лечебными процедурами (биопсия, послеоперационная боль, боль после лучевого лечения и химиотерапии), и около 10 % – с паранеопластическими процессами, пролежнями, запорами и спазмами гладкомышечных органов [4, 5, 11].

Принципы терапии онкологической боли, провозглашенные ВОЗ в 1996 г., остаются неизменными и актуальными до сих пор, но в то же время периодически проводится обновление эссенциального списка рекомендуемых анальгетиков [4, 5, 12]. Лекарственная терапия опиоидными препаратами является основным методом лечения боли у онкологических больных.

В ежедневной практике врачей, проводящих терапию боли у онкологических пациентов в амбулаторных условиях, трехступенчатая схема ВОЗ позволяет безопасно осуществлять контроль боли на дому с использованием сильнодействующих препаратов, постепенно повышая дозы и меняя анальгетики по мере ослабления их эффективности [4, 5, 12]. Эффективность этого метода составляет 70–90 %.

В процессе терапии необходимо сочетать опиоидные анальгетики и препараты, позволяющие усилить их анальгетический эффект, – адъювантные средства. К адъювантам относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, противосудорожные средства, спазмолитики, транквилизаторы, местные анестетики и др. Применение их позволяет медленнее повышать дозы опиоидов, уменьшая побочные эффекты, способствует улучшению качества жизни больных.

Дифференциальная диагностика типов боли, оценка предыдущего и настоящего лечения, их побочных эффектов и осложнений позволяют найти наилучшую безопасную и эффективную комбинацию анальгетиков, добиться наиболее высокого качества жизни пациента при минимуме препаратов и побочных эффектов [4, 5].

Впервые с августа 2015 г. пациенткам с запущенной стадией РШМ южного региона КР начали применять MST короткого действия в дозах 5 и 10 мг.

До назначения MST 29 пациенток принимали слабые (трамадол, промедол), а 23 пациентки – сильные

(морфина гидрохлорид) наркотические анальгетики и коанальгетики.

Согласно результатам оценки боли при помощи ВАШ, до назначения лечения у 39 (75 %) пациенток зарегистрирована сильная боль (4–6 баллов), у 13 (25 %) – очень сильная нестерпимая боль (7–10 баллов). Пациенток, получавших ранее инъекционную форму морфина гидрохлорида (60 мг/сут), перевели на прием MST *per os* (50 пациенток) в дозах 5 мг (22 пациентки) или 10 мг (28 пациенток), интервал каждого приема составлял 4 ч. Величина разовой дозы зависела от интенсивности болевого синдрома и составила 5–10 мг при сильной боли и 10–20 мг – при очень сильной. Пациентки ежедневно самостоятельно оценивали интенсивность болевого синдрома по ВАШ. В связи с неукротимой тошнотой и рвотой 2 пациенткам продолжили анальгетическую терапию инъекционным морфина гидрохлоридом (60 мг/сут).

Побочные реакции наблюдались у 34 (65,3 %) больных: тошнота и рвота отмечена у 11 (21,1 %) пациенток, запор – у 23 (44,2 %). Для устранения побочных эффектов использовались адъювантные препараты: противорвотные (метоклопрамид – 60 мг/сут, галоперидол – 15 мг/сут, хлорпромазин – 150 мг/сут) и слабительные (бисакодил – 10 мг на ночь, сенкидал – 2 г/сут, листья сенны – 1–2 г/сут).

Пациенты с депрессивными расстройствами более склонны к восприятию боли. Учитывая это, после консультации врача-невропатолога одновременно с MST 22 (42,3 %) пациенткам с нейропатической болью назначили трициклические антидепрессанты (амитриптилин). Начальная доза амитриптилина составляла от 10 (13 больным) до 25 мг (9 больным) вечером, перед сном, с последующим увеличением суточной дозы на 10–25 мг каждые 3–7 дней до максимальной, составляющей от 75 до 150 мг. Терапия проводилась в течение 1–2 мес с постепенной отменой препаратов. Одновременно члены семей пациенток, ухаживающие за ними, были обучены основам ухода за тяжелобольными (кормление, санация полости рта, массаж, смена постельного и нательного белья и др.).

Результаты исследования указывают на то, что MST хорошо купирует боль сильной и очень сильной интенсивности у больных с запущенными формами РШМ. Почасовая схема приема MST привела к облегчению интенсивности боли и улучшению качества жизни пациенток. Принципы комплексного и адекватного лечения болевого синдрома у пациенток с запущенными формами РШМ основываются, прежде всего, на учете причин и механизмов возникновения и развития боли в каждом конкретном случае.

Таким образом, пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении, нуждаются в постоянной оценке и мониторинге боли для коррекции обезболивающей терапии, профилактики и устранения побочных эффектов

наркотических анальгетиков и коанальгетиков. В каждом конкретном случае должны определяться и при необходимости корректироваться оптимальные дозы препаратов и интервалы между их приемом, обеспечивающие стабильное непрерывное обезбоживание.

### Выводы

В КР заболеваемость (14,8 %) и запущенность (40,1 %) РШМ среди женского населения медленно и неуклонно увеличиваются, способствуя увеличению однолетней летальности и общей смертности.

При регулярном применении MST у 39 (75 %) пациенток удалось снизить интенсивность боли с 4–6

до 0–3 баллов, у 13 (25 %) – с 7–10 до 4–6 баллов. Также больные отмечали простоту и удобство приема MST без присутствия медицинского персонала.

При использовании трициклических антидепрессантов к концу 1-й недели наблюдался анальгетический эффект, а на 2–3-й неделе наступал психотропный эффект: улучшение настроения, повышение физической активности, исчезновение тревожного ожидания боли. Терапия проводилась в течение 1–2 мес с постепенной отменой препаратов.

Одновременное применение адьювантной терапии пролонгирует обезболивающий эффект MST.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Джемуратов М.А., Уметова Дж.А., Ташиева Г.С. и др. Злокачественные новообразования шейки матки: динамика распространённости в г. Ош и Ошской области (2010–2016 гг.). Вестник ОшГУ 2017;3:40–8. [Dzhemuratov M.A., Umetova Dzh.A., Tashieva G.S. et al. Cervical cancers: dynamics of prevalence in Osh and Osh region (2010–2016). Vestnik OshGU = Bulletin of Osh State University 2017;3:40–8. (In Russ.)].
2. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1150 с. [Gynecology. National guideline. Ed. by V.I. Kulakov, G.M. Savelyeva, I.B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 1150 p. (In Russ.)].
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon: IARC Cancer Base, 2013.
4. Каграманян И.Н. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях: методические рекомендации. Письмо от 26 февраля 2015 г. № 17-7/10/1-797. [Kagramanyan I.N. Pharmacotherapy of chronic pain syndrome in adult patients receiving palliative care in inpatient and outpatient settings: guidelines. Letter dated 26.02.2015 No. 17-7/10/1-797. (In Russ.)].
5. Когония Л.М., Волошин В.Г., Когония Л.М. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Версия 2016 г. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/45.pdf>. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-474-485. [Kogoniya L.M., Voloshin V.G., Kogoniya L.M. et al. Treatment of chronic pain syndrome in cancer patients: practical guideline. Version 2016. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/45.pdf>. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-474-485. (In Russ.)].
6. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. Заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2013.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf). [Malignant tumors in Russia in 2013. Incidence and mortality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2015. 250 p. Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2013.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf). (In Russ.)].
7. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. Практическая онкология 2002;3(3):200–10. [Maksimov S.Ya., Guseynov K.D. Combination therapy for cervical cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2002;3(3):200–10. (In Russ.)].
8. Beaulieu P., Lussier D., Porreca F., Dickenson A.H. Pharmacology of pain. Lyon: IASP Press, 2010. 622 p.
9. Государственный реестр лекарственных средств (по состоянию на 03.12.2014). Доступно по: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online>. [State Register of Medicines (as of 03.12.2014). Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online>. (In Russ.)].
10. Борисов А.Е., Гершанович М.Л., Земляной В.П. Использование диоксидэта для химиоэмболизации печеночной артерии при первичном и метастатическом раке печени. Вопросы онкологии 1998;44:714–7. [Borisov A.E., Gershanovich M.L., Zemlyanov V.P. Utility of diioxadet for chemoembolization of the hepatic artery in primary and metastatic liver cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1998;44:714–7. (In Russ.)].
11. Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyunwo O.A. Cancer pain: from molecules to suffering. Lyon: IASP Press, 2010. 354 p.
12. Обезболивание при раке и паллиативное лечение: доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1992. С. 76. [Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee. Geneva, 1992. P. 76. (In Russ.)].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

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

**Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 08.03.19. **Принята к публикации:** 28.05.19.  
Article received: 08.03.19. Accepted for publication: 28.05.19.

## Оптимизация ранней диагностики рака яичников при помощи современного оригинального программного комплекса ScOv

С.В. Хабаров<sup>1,2</sup>, С.О. Никогосян<sup>3</sup>, В.Г. Волков<sup>1</sup>, Г.М. Чибисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»;  
Россия, 300012 Тула, ул. Болдина, 128;

<sup>2</sup>кафедра клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ  
ФНКЦ ФМБА; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>3</sup>гинекологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»;  
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Сергей Вячеславович Хабаров s.v.habarov@mail.ru

Основными причинами неэффективности проводимого лечения больных раком яичников (РЯ) являются поздняя выявляемость злокачественных новообразований яичников при отсутствии скрининговых программ по ранней их диагностике и недостаточная онкологическая настороженность врачей общей практики и акушеров-гинекологов первичной лечебной сети. Мировой опыт свидетельствует, что проведение диагностических мероприятий всем женщинам без исключения оказывает минимальное влияние на летальность. На сегодня разумной альтернативой массовому скринингу должно стать обследование женщин, входящих в группу высокого риска развития РЯ, в том числе и с помощью универсального компьютеризированного скрининга, что делает этот метод весьма перспективным и экономически целесообразным.

Для выявления симптомов, статистически устойчиво связанных с ранними стадиями заболевания, проведено анкетирование 100 пациенток с морфологически подтвержденным РЯ IA – IC стадии, поступивших на лечение в гинекологическое отделение Тульского областного онкологического диспансера в период с 2010 по 2017 г., которые составили группу исследования (группа риска). В группу контроля были включены 200 женщин, проходивших профилактический медицинский осмотр в женских консультациях г. Тулы, без онкологических заболеваний в анамнезе и на момент осмотра. По результатам статистического анализа 22 симптомов разработана специальная оригинальная компьютерная программа ScOv, которая используется для выявления риска развития РЯ у женщин старше 40 лет на основе предъявляемых ими жалоб. Чувствительность данной программы составила 73,7 %, специфичность – 88,8 %. Ретроспективная проверка разработанной программы расчета индивидуального риска развития РЯ показала ее высокую эффективность и прогностическую надежность.

**Ключевые слова:** рак яичников, ранняя диагностика, скрининг, оригинальная компьютерная программа, чувствительность, специфичность

**Для цитирования:** Хабаров С.В., Никогосян С.О., Волков В.Г., Чибисова Г.М. Оптимизация ранней диагностики рака яичников при помощи современного оригинального программного комплекса ScOv. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):71–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-71-76

### Optimization of early diagnosis of ovarian cancer using an original software ScOv

S.V. Khabarov<sup>1,2</sup>, S.O. Nikogosyan<sup>3</sup>, V.G. Volkov<sup>1</sup>, G.M. Chibisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Tula State University; 128 Boldina St., Tula 300012, Russia;

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;  
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The most common causes of treatment failure in ovarian cancer (OC) include late diagnosis due to the absence of screening programs for its early detection and lack of vigilance by general practitioners and gynecologists. World experience suggests that screening of 100% of women has a minimal impact on mortality. Examination of women at high risk for OC is a sensible alternative to mass screening. This examination can be performed using universal computerized screening, which is a very promising and cost-effective method.

To identify the symptoms significantly associated with early-stage OC, we questioned 100 patients with morphologically verified stage IA–IC OC, admitted to the Department of Gynecology, Tula Regional Oncology Dispensary between 2010 and 2017 (experimental group). The control group included 200 women without malignant diseases, who underwent preventive medical examination in outpatient units of Tula. We analyzed the significance of 22 clinical symptoms and developed original computer software ScOv, which was subsequently used for identifying patients at high risk of OC among women aged 40 years and older by evaluating their complaints. The sensitivity and specificity of ScOv were 73.7 % and 88.8 % respectively. A retrospective check of the developed program demonstrated its high efficiency and prognostic value.

**Key words:** ovarian cancer, early diagnosis, screening, original computer program, sensitivity, specificity

**For citation:** Khabarov S.V., Nikogosyan S.O., Volkov V.G., Chibisova G.M. Optimization of early diagnosis of ovarian cancer using an original software ScOv. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(2):71–6.

## Введение

Рак яичников (РЯ) по-прежнему остается сложнейшей проблемой для акушеров-гинекологов и онкологов всего мира. За последнее десятилетие практически во всех странах отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и 5-летней выживаемости [1]. Ежегодно в Российской Федерации РЯ выявляется у 12 тыс. женщин; в 2017 г. он занял 8-е место в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями (4,3 %) и 4-е – среди опухолей женских половых органов, включая рак молочной железы (11,2 %) [2–4]. Почти 60 % больных на момент выявления заболевания имеют запущенные стадии (в 2017 г. III стадия составила 39 % случаев, IV стадия – 19,5 %), что отражается на низкой выживаемости пациенток [1–3].

Основными причинами неэффективности проводимого лечения больных РЯ являются поздняя выявляемость злокачественных опухолей придатков матки при отсутствии скрининговых программ по ранней их диагностике и недостаточная онконастороженность врачей общей практики и акушеров-гинекологов первичной лечебной сети [5]. Раннее выявление РЯ должно стать одним из ключевых способов повышения результативности лечения, улучшения качества жизни и снижения инвалидизации больных опухолями яичников [6, 7].

Также не вызывает сомнений главная роль ранней диагностики злокачественных новообразований яичников в выживаемости больных. Так, по примерной оценке, если бы 75 % случаев РЯ были обнаружены на I или II стадиях, смертность снизилась бы на 50 % [8].

Модель, разработанная Ассоциацией онкологов России, показала, что постановка диагноза РЯ на ранней (I) стадии в отличие от поздних (III, IV) дает увеличение продолжительности жизни до 3,4 года для каждой пациентки. Показатель 5-летней выживаемости при адекватном лечении составит >90 % против 15–20 % при III стадии заболевания [9].

Рак яичников – одна из самых трудных, с точки зрения ранней верификации, локализаций злокачественной опухоли, и на первый взгляд очевидным решением проблемы запаздывающего лечения и низкой выживаемости при РЯ могло бы стать массовое обследование. Однако, к сожалению, до настоящего времени многочисленные попытки решения проблемы

по скринингу и раннему распознаванию симптомов РЯ не привели к успехам [10, 11].

Опыт многих стран свидетельствует, что проведение диагностических мероприятий всем женщинам без исключения (в том числе не входящим в группу высокого риска и не имеющим каких-либо симптомов РЯ) оказывает минимальное влияние на летальность [5]. Целесообразность проведения массового отбора для диагностирования злокачественных новообразований яичников, включающего ежегодный клинический осмотр, определение концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови и выполнение трансвагинального ультразвукового исследования, оценивали в ряде масштабных научных работ с различным дизайном (проекты UK Collaborative Trial Of Ovarian Cancer Screening и Prostate, Liver, Colorectal And Ovarian Cancer Screening: Randomized Controlled Trial), но полученные результаты весьма неоднозначны из-за невыраженной степени влияния массовых обследований на показатели смертности от РЯ, а также частые ложноположительные результаты тестов, приводящие к неоправданным и небезопасным верификационным и хирургическим вмешательствам. Поэтому методики усовершенствования раннего выявления злокачественных новообразований яичников имеют столь большое значение. Кроме того, в настоящее время ни один из представленных алгоритмов не соответствует критериям экономической эффективности даже в самых развитых странах [9].

В РФ на правительственном уровне алгоритм по онкогинекологическому скринингу пока не принят. О собственно онкологическом скрининге сказано в Приказе Минздрава России от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», но только в контексте оказания онкодиспансерами методической помощи в его проведении организациями, предоставляющими первичную специализированную медико-санитарную помощь [12].

Международный стандарт выявления РЯ The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk (актуальная версия 2011 г.), принятый Обществом гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в 1988 г., предусматривает необходимость проведения обследования женщин

с синдромом наследственной предрасположенности к возникновению РЯ (семейный РЯ, семейный рак молочной железы/яичников, синдром Линча 2-го типа (наследственный неполипозный рак толстой кишки)), с мутацией генов-супрессоров опухолевого роста *BRCA1* и *BRCA2* и симптомами, которые могут быть ассоциированы с РЯ (увеличение или вздутие живота при наличии брюшной или тазовой боли, чувство быстрой насыщаемости, затруднения при приеме пищи). Алгоритм диагностики злокачественных опухолей яичников включает клинический осмотр, лучевые методы визуализации и иммунологический анализ крови [13–15].

На сегодня разумной альтернативой массовому скринингу должно стать обследование женщин из группы высокого риска по развитию РЯ (селективный скрининг) [6, 11], в том числе и с помощью универсального компьютеризированного скрининга, что делает этот метод весьма перспективным и экономически целесообразным. В настоящее время существует ряд компьютерных программ для сбора медицинских статистических данных (EpiInfo, OpenEpi, Seer-Stat), но в ранней диагностике РЯ данные программы не применяются [16, 17].

**Целью** настоящего исследования являлась разработка оригинальной компьютерной скрининговой программы, позволяющей выделить группу женщин высокого риска развития злокачественных новообразований придатков матки на основе жалоб пациентки, которые могут быть ассоциированы с РЯ, для дальнейшего углубленного обследования в соответствии с международными стандартами.

#### Материалы и методы

В ходе работы для выявления симптомов, статистически наиболее устойчиво связанных с ранними стадиями заболевания, проведено анкетирование 100 пациенток с морфологически подтвержденным РЯ, поступивших на лечение в гинекологическое отделение Тульского областного онкологического диспансера в период с 2010 по 2017 г. и составивших 1-ю группу – группу исследования (группа риска). У 45 женщин были зафиксированы IA и IB стадии опухолевого процесса, у 55 – IC стадия. Средний возраст больных составил  $54 \pm 8$  лет.

Во 2-ю группу – группу контроля – были включены 200 женщин, проходивших профилактический медицинский осмотр в женских консультациях г. Тулы, без онкологических заболеваний, в возрастной категории  $51 \pm 7$  лет. Критериями включения в эту группу были возраст старше 40 лет и отсутствие выявленных злокачественных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра. Из исследования исключали пациенток моложе 40 лет, а также имевших онкологические заболевания других локализаций в течение жизни.

Для проведения исследования нами была разработана специальная анкета. Анкетирование проводили по жалобам, которые пациентки 1-й группы предъявляли в течение полутора лет до постановки подтвержденного диагноза РЯ, а пациентки 2-й группы – в течение последних полутора лет до профилактического осмотра и анкетирования. Такой временной интервал был обусловлен началом предъявления жалоб подавляющим большинством пациенток 1-й группы именно в этот период. Опрос респондентов 1-й группы проводили не позднее 3 мес после постановки диагноза. В анкету вошли вопросы по 22 жалобам. Определение степени риска зависело от характера предъявляемых жалоб.

Исследование носило наблюдательный характер и являлось аналитическим (случай – контроль). Все пациентки давали информированное согласие на участие в исследовании. Процедура исследования соответствовала Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232ст), стандартам Хельсинкской декларации WMA (1964 г., с пересмотром от 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004 и 2008 г.). Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» по вопросам медицинской этики.

Обработку данных выполняли с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics (Predictive Solutions, США), а также пакета статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2016.

Для выявления РЯ на ранних стадиях развития нами на базе платформы Microsoft .NET Framework 1.1 создана специальная компьютерная программа ScOv. Продукт реализован на языке высокого уровня C# (шарп), и его запуск возможен при наличии предустановленного пакета Microsoft .NET Framework начиная с указанной версии.

#### Результаты и обсуждение

Разработанная нами оригинальная компьютерная программа ScOv (свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2 011 6 16 670, зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 07.07.2011) позволяет оценить группу риска развития РЯ на основе анализа жалоб, выявленных в ходе опроса пациенток и независимо связанных со злокачественными новообразованиями данной локализации.

Суть задачи формирования группы риска по РЯ состояла в том, что в эту группу на основе выявления некоторого числа симптомов включалась (или не включалась) конкретная пациентка. В качестве диагностического критерия интерпретации результатов анкетирования мы использовали ряд показателей,

ведущим из которых являлось отношение правдоподобия (likelihood ratio, LR+), которое в нашем случае показывало, во сколько раз выше вероятность получить данную жалобу у больных с ранними стадиями РЯ, нежели у здоровых женщин. Значения LR+ >1 соответствовали ситуации, когда женщина со злокачественной опухолью яичников с большей вероятностью будет иметь данный симптом по сравнению со здоровой. Чем больше значение LR+, тем сильнее связь между определенной жалобой и заболеванием. Статистическая обработка данных опроса проведена по каждой из 22 жалоб, внесенных в анкету. С учетом положительного результата LR+ >1 нами сделан вывод о том, что из 22 изученных симптомов 20 повышают риск развития РЯ. Эти симптомы могут рассматриваться как клинические маркеры злокачественного новообразования яичников, одновременно помогая проводить отбор женщин для последующего углубленного обследования.

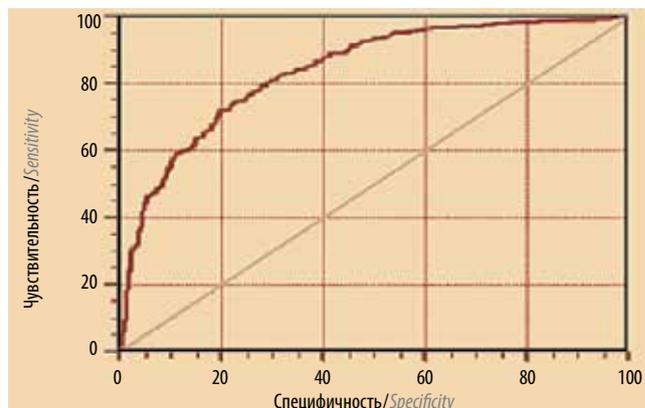
В разработанном по результатам исследования компьютерном продукте для диагностирования РЯ на ранних стадиях развития ScOv использовались эти статистически значимые симптомы.

Данный комплекс создан на основе прогностической модели и адаптирован для практического применения в условиях амбулаторного приема. Программа может быть использована для индивидуального прогнозирования развития РЯ у женщин старше 40 лет и формирования групп риска на 1-м этапе популяционного скрининга населения при планировании мероприятий по ранней диагностике РЯ. При тестировании программа определяет уровень риска у каждой опрашиваемой пациентки. Полученный результат помогает врачам общей практики и акушерам-гинекологам женских консультаций в своевременной постановке диагноза и определении дальнейшей тактики ведения пациентки.

В созданной программе реализована методика оценки степени риска развития РЯ согласно заполненной анкете. Программа позволяет оперативно вводить, сохранять и удалять данные по пациенткам. При этом осуществлены методы проверки корректности введенной информации. Также предусмотрена возможность проведения повторных опросов одной и той же пациентке с целью подтверждения ранее полученных результатов.

Для оценки эффективности данного программного продукта в дальнейшем было проведено тестирование 100 пациенток, больных РЯ, имевших IA–IC стадии, и 200 здоровых женщин.

Исходя из полученных результатов, оценены чувствительность (73,7 %) и специфичность (88,8 %) разработанного продукта, с использованием программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics создана ROC-кривая



ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности программы ScOv

ROC curve for sensitivity and specificity of the ScOv software

(Receiver Operating Characteristic) – график, позволяющий оценить качество программы с помощью проведения ROC-анализа (см. рисунок).

Количественную интерпретацию ROC-кривой обеспечил показатель AUC (Area Under ROC Curve) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Согласно экспертной шкале для значений AUC полученный нами показатель AUC 0,722 говорит о хорошем прогностическом качестве модели и, следовательно, о высокой чувствительности и специфичности программы ScOv.

Для оценки эффективности созданного программного продукта также был проведен условный поиск случаев РЯ среди массива анкетных данных 50 пациенток с РЯ и 100 здоровых женщин. Ретроспективная проверка разработанной нами программы расчета индивидуального риска РЯ продемонстрировала ее высокую эффективность и прогностическую надежность, о чем свидетельствовали незначительные (5 %) расхождения показателей прогнозируемого и реального рисков.

### Заключение

Таким образом, разработанная на основе прогностической модели оригинальная компьютерная программа ScOv адаптирована для практического применения в общей лечебной сети и не требует дополнительных капиталовложений. Чувствительность программы составляет 73,7 %, специфичность – 88,8 %. Она может быть использована как для индивидуального прогнозирования заболевания, так и для оптимизации методов формирования групп риска на 1-м этапе популяционного скрининга женского населения, позволяя существенно сузить круг лиц, подлежащих дальнейшему селективному скринингу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 288 с. [Venediktova M.G., Dobrokhotova Yu.Eh. Cancers in the practice of the gynecologist. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 288 p. (In Russ.).]
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология 2015;(1):6–15. [Aksel' E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2015;(1):6–15. (In Russ.).]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» (филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России), 2018. [Karpin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2017. Moscow: Rossijskij Tsentr informatsionnykh tekhnologij i ehpidemiologicheskikh issledovanij v oblasti onkologii v sostave FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena» (filial FGBU «Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij tsentr radiologii» Minzdrava Rossii), 2018. (In Russ.).]
4. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2008. 68 с. [Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrikh E.A. Ovarian carcinoma (clinical features, diagnosis and treatment). Saint Petersburg: LLC «Izdatel'stvo N-L», 2008. 68 p. (In Russ.).]
5. Никогосян С.О., Кузнецов В.В., Загаштоков А.З. Выявление рака яичников на ранних стадиях: преодоление трудностей. Status Praesens 2017;3(39):29–36. [Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V., Zagashnikov A.Z. Early detection of ovarian cancer: overcoming difficulties. Status Praesens 2017;3(39):29–36. (In Russ.).]
6. Жордания К.И., Калининцева Е.В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников. Российский биотерапевтический журнал 2014;(2):95–102. [Zhordania K.I., Kalinicheva E.V. New paradigm in the etiology of serous ovarian cancer. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal 2014;(2):95–102. (In Russ.).]
7. Кира Е.Ф., Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Основные вопросы онкогинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 288 с. [Kira E.F., Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V., Mamiev O.B. The main issues of oncogynecology. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 288 p. (In Russ.).]
8. Макаров О.В., Мошковский С.А., Карпова М.А., Нариманова М.Р. Современное состояние проблемы ранней диагностики рака яичников и пути ее решения (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(1):76–82. [Makarov O.V., Moshkovskij S.A., Karpova M.A., Narimanova M.R. Current state of the problem of early diagnosis of ovarian cancer and ways to solve it (literature review). Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of female reproductive system 2015;11(1):76–82. (In Russ.).]
9. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(1):69–75. [Gerfanova E.V., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. Screening for ovarian cancer: reality and prospects. Review of the literature. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of female reproductive system 2015;11(1):69–75. (In Russ.).]
10. Hamilton W., Peters T.J., Bankhead C., Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. BMJ 2009;339:b2998.
11. Jacobs I.J., Menon U., Ryan A. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10022):945–56.
12. Роговская С.И., Овсянникова Т.В., Лещук О.В. Я иду искать... Организация онкоскрининга органов женской репродуктивной системы. Status Praesens 2018;5(51):39–45. [Rogovskaya S.I., Ovsyannikova T.V., Lishchuk O.V. I'm going to look for... The organization of cancer screening of the female reproductive system. Status Praesens 2018;5(51):39–45. (In Russ.).]
13. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk, 2011. Available at: <http://www.sgo.org/content/uploads/2012/09/ACOG-SGO-committee-opinion.Role-of-OB-Gyn.2011>.
14. Чибисова Г.М., Хабаров С.В. Комплексное определение онкомаркеров СА-125, HE4 и индекса ROMA как фактор прогноза развития рака яичников. Вестник новых медицинских технологий 2018;25(3):15–20. [Chibisova G.M., Khabarov S.V. Complex determination of oncoprotein CA-125, HE4 and ROMA index as a prognosis of ovarian cancer. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij = Journal of New Medical Technologies 2018;25(3):15–20. (In Russ.).]
15. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer 2013;132(5):1133–45.
16. Бохман Я.В., Максимов С.Я., Бахидзе Е.В. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основе селективного скрининга: новая медицинская технология. Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи, ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий». СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2008. [Bokhman Ya.V., Maksimov S.Ya., Bakhidze E.V. Detection of solitary and primary multiple tumors in the female reproductive system on the basis of selective screening: new medical technology. Federalnoe agentstvo po vysokotekhnologichnoj meditsinskoj pomoshhi, FGU «NII onkologii im. N.N. Petrova Rosmedtekhnologij». Saint Petersburg: LLC «Izdatel'stvo N-L», 2008. (In Russ.).]
17. Sköld C., Borge T., Ekblom A. et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. Int J Cancer 2018;143(8):1858–67. DOI: 10.1002/ijc.31581.

**Вклад авторов**

С.В. Хабаров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация; С.О. Никогосян, В.Г. Волков: разработка дизайна исследования, научная консультация;

Г.М. Чибисова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа и их анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

S.V. Khabarov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing, scientific advice;

S.O. Nikogosyan, V.G. Volkov: developing the research design, scientific advice;

G.M. Chibisova: developing the research design, obtaining data for analysis and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

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

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

**Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

## Мезотелиальные кисты малого таза и брюшной полости: клинический случай

Ю.В. Попов, Н.С. Ванке, А.Г. Кедрова

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

**Контакты:** Никита Сергеевич Ванке wanke@rambler.ru

Первичные кисты забрюшинного пространства представляют собой редкие доброкачественные образования, которые часто становятся случайными находками во время диагностического обследования или оперативного лечения. Классификация, этиология и клинические проявления забрюшинных кист являются предметом междисциплинарных дискуссий. К наиболее чувствительным методам их обнаружения относятся ультразвуковое исследование и компьютерная томография. Исходя из имеющихся данных литературы, первичные кисты забрюшинного пространства подлежат полному удалению в пределах здоровых тканей. Мы представляем клинический случай интраоперационного обнаружения забрюшинной кисты больших размеров у 42-летней женщины, госпитализированной в гинекологическое отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» для оперативного лечения миомы матки. При проведении планового оперативного лечения выявлено кистозное образование больших размеров в правом переднем параренальном пространстве. Окончательный диагноз был поставлен после патологического исследования. Гистологически внутренняя эпителиальная выстилка кистозного образования содержала множественные реснитчатые клетки, на отдельных участках формирующие сосочковые структуры, сходные со складками слизистой оболочки маточной трубы.

**Ключевые слова:** забрюшинная киста, мезотелиальная киста, внеорганный киста, эпителиальная выстилка

**Для цитирования:** Попов Ю.В., Ванке Н.С., Кедрова А.Г. Мезотелиальные кисты малого таза и брюшной полости: клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):77–80.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-77-80

### Peritoneal simple mesothelial cyst: a case report

Yu. V. Popov, N.S. Vanke, A.G. Kedrova

Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia

Primary retroperitoneal cysts are rare benign growths that are often random findings during diagnostic examinations or surgical treatment. The classification, etiology and clinical manifestations of retroperitoneal cysts are the subject of interdisciplinary debate. The most reliable test for their detection is ultrasound and computed tomography. Based on the available literature data, primary cysts of the retroperitoneal space are subject to complete removal within healthy tissues.

We present a clinical case of intraoperative detection of a large-sized retroperitoneal cyst in a 42-year-old woman hospitalized in the gynecological department of the Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, for surgical treatment of uterine myoma. During the planned surgical treatment revealed the presence of cystic formation of large sizes in the right anterior pararenal space. The final diagnosis was made after a pathological examination. Histologically, the inner epithelial lining of the cystic formation contained multiple ciliary cells, forming papillary structures similar in some areas, with folds of the mucous membrane of the fallopian tube.

**Key words:** retroperitoneal cyst, mesothelial cyst, extraorgan cyst, epithelial lining

**For citation:** Popov Yu. V., Vanke N. S., Kedrova A. G. Peritoneal simple mesothelial cyst: a case report. Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):77–80.

Первичные непаразитарные кисты забрюшинного пространства располагаются в забрюшинной жировой клетчатке и не связаны с какими-либо зрелыми анатомическими структурами, кроме рыхлой соединительной ткани [1, 2]. Частота встречаемости этих кист,

по данным ряда авторов, составляет от 1/5750 до 1/250 000 случаев среди всех заболеваний [3]; они преобладают у женщин и могут появиться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 4-е десятилетие жизни [4].

Нет никаких клинически патогномоничных признаков или симптомов внеорганных забрюшинных кист [3]. У 1/3 пациентов они протекают бессимптомно, у остальных сопровождаются болями в спине, отеком нижних конечностей и жалобами на одышку и анорексию [3]. Большинство из этих кист происходят из остатков эмбрионального листка, и их внутренняя оболочка обычно мезотелиального или мезонефрического происхождения, однако в некоторых случаях она мюллерового типа с серозным или слизистым покровом [5].

Существуют различные классификации, разделяющие кисты забрюшинного пространства по этиологии, гистогенезу, локализации, строению, характеру содержимого и клиническому течению [6, 7].

Различают первичные кисты, или истинные (паразитарные и непаразитарные), и кисты вторичные, или ложные. Причиной образования первичных непаразитарных кист чаще всего является нарушение эмбрионального развития, и внутренняя стенка данных кист имеет эпителиальную выстилку. Причиной формирования вторичных, или ложных, кист выступает перенесенная травма или воспаление. Внутренняя стенка таких кист представлена грануляционной тканью [7, 8].

Цель нашего описания — привлечь внимание гинекологов к проблеме предоперационной диагностики сопутствующих заболеваний.

#### Клинический случай

В гинекологическое отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» была планово госпитализирована женщина 42 лет с жалобами на периодические тянущие боли в низу живота, усиливающиеся перед менструацией, обильные менструации со сгустками, слабость, утомляемость. Никаких других симптомов не было, так что основной целью госпитализации стало проведение оперативного лечения в объеме лапароскопической и гистерорезектоскопической миомэктомии. Из анамнеза известно, что женщина считает себя больной с 2007 г., когда у нее впервые по данным ультразвукового исследования была выявлена миома матки.

Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, установились сразу по 7 дней через 28 дней, обильные, болезненные. Одна беременность, закончилась срочными родами в 2005 г. Гинекологические заболевания: наблюдается с миомой матки с 2007 г. Данные физического развития: рост 170 см, масса тела 87 кг.

При физикальном осмотре в брюшной полости патологических образований не пальпировалось. При влагалищном исследовании тело матки в положении *anteflexio*, увеличено до размеров 7–8-недельной беременности,

плотноэластической консистенции, бугристое, малоподвижное, безболезненное при пальпации и смещении. Придатки матки в спайках с обеих сторон, тяжисты. Данные лабораторных анализов — без отклонений, уровни опухолевых маркеров в пределах нормы: СА-125 — 43,60 нг/мл, СА-19-9 — 20,16 ЕД/мл, раково-эмбриональный антиген < 0,5000 нг/мл.

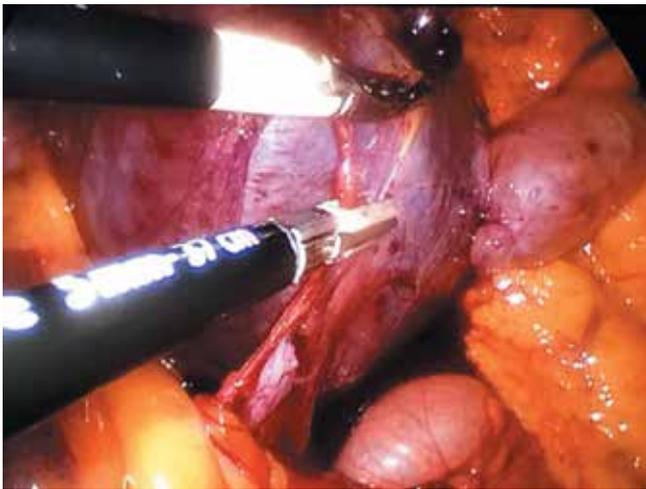
Ультразвуковое исследование выявило в полости матки узлы размерами 1,4 × 1,0 × 2,1 и 3,6 × 4,2 см, по различным стенкам матки — узлы диаметром 3,8; 2,2 и 1,7 см, признаки хронического двустороннего сальпингоофорита с образованием гидросальпинксов, паратубарных кист с обеих сторон, а также признаки выраженного спаечного процесса в малом тазу с образованием серозоцеле. Данные других инструментальных обследований, таких как гастроскопия, колоноскопия, рентген органов грудной клетки, электрокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование вен ног, в пределах нормы.

На основании клинических данных и данных обследований был выставлен диагноз: множественная миома матки с субмукозным ростом узла, хронический двусторонний сальпингоофорит с формированием гидросальпинксов, спаечный процесс в малом тазу с формированием серозоцеле.

При проведении планового оперативного лечения обнаружено, что тело матки увеличено до размеров 8-недельной беременности и деформировано за счет конгломерата субсерозно-интерстициальных миоматозных узлов по передней стенке матки общим диаметром до 4,5 см. Позади матки визуализировалось серозоцеле, стенки которого были образованы задним листком широкой маточной связки слева, париетальной брюшиной в области левой яичниковой ямки, левым яичником и передней стенкой сигмовидной кишки. Яичники были обычных размеров, с признаками функциональной активности. Маточные трубы с обеих сторон утолщены, расширены до 1,5 см в диаметре, извиты, инъецированы сосудами, с кистозными высыпаниями на поверхности.

На серозном покрове стенок таза в области пузырно-маточной складки и аппендикса визуализировались множественные пузырьчатые образования диаметром от 0,5 до 1 см с жидкостным содержимым, сливающиеся между собой. Забрюшинно, слева от восходящего отдела сигмовидной кишки (на 5 см выше илеоцекального угла), располагалось многокамерное внеорганное образование диаметром до 15 см, плотноэластической консистенции, с тонкой прозрачной капсулой со светлым прозрачным жидкостным содержимым (рис. 1). Печень, большой сальник, видимые петли кишечника, край желудка были без особенностей. Аппендикс был деформирован, покрыт мелкими пузырьчатыми образованиями (рис. 2).

Учитывая выявленную патологию и репродуктивный возраст женщины, принято решение провести оперативное лечение в объеме лапароскопической и гистерорезектоскопической миомэктомии, двусторонней



**Рис. 1.** Многокамерное внеорганное образование, обнаруженное забрюшинно при проведении планового оперативного лечения

**Fig. 1.** A multichambered extraorgan formation detected in the retroperitoneal space during non-emergency surgery

тубэктомии, аппендэктомии, удаления забрюшинной кисты, иссечения серозоцеле малого таза.

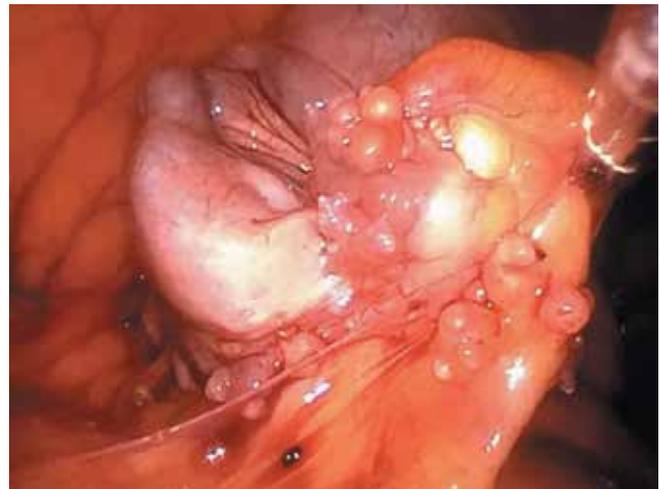
Выполнено полное удаление патологических образований в брюшной полости, осложнений не отмечено. Макроскопически забрюшинная киста трехкамерная, содержит около 600 мл серозной жидкости.

Гистологический анализ показал, что стенка серозоцеле малого таза представляла собой мезотелиоидную кисту. Аппендикс был обычного строения, со склерозом и атрофией слизистой оболочки.

Внутренняя эпителиальная выстилка внеорганного кистозного образования содержала множественные реснитчатые клетки, на отдельных участках формирующие сосочковые структуры, сходные со складками слизистой оболочки маточной трубы, а стенка была представлена плотной оформленной соединительной тканью — серозная мезотелиальная киста забрюшинного пространства. Все узлы были представлены лейомиомой матки с гиалинозом стромы опухоли.

Послеоперационный период протекал без осложнений, все показатели здоровья пациентки оставались в норме, и она была выписана в удовлетворительном состоянии на 3-й день. Пять месяцев спустя самочувствие пациентки оставалось хорошим, рецидива не было.

Мезотелиально выстланные кисты брюшной полости, заполненные жидкостью, обычно встречаются у женщин репродуктивного возраста с перенесенными операциями на брюшной или тазовой полости или воспалением. Серозная жидкость выводится из стромы яичника. Обычно эта жидкость поглощается брюшиной, но ее поглощающая способность может быть нарушена в результате травмы или воспаления. Кроме того, послеоперационные спайки могут



**Рис. 2.** Деформация аппендикса

**Fig. 2.** Deformation of the appendix

приводить к образованию сложной кистозной тазовой полости с перегородками, где имеется резервуар для накопления секрета. В этом процессе большое значение имеют активные яичники и спайки, ограничивающие жидкостные включения [8]. Симптомы могут быть крайне разнообразны и включать прогрессирующую боль в нижней части живота или таза, спине, запоры, увеличение частоты или задержку мочеиспускания, анорексию, бесплодие. Основным фактором риска считают предыдущие внутрибрюшинные операции, внутрибрюшинное воспаление, воспаление тазовых органов, перитонеальный туберкулез, тубо-яичниковый абсцесс и травму [9]. Бимануальное обследование часто малоинформативно. Ультразвуковое исследование является наиболее визуализирующим методом при первичной диагностике. Как правило, мезотериальная киста выглядит как скопление жидкости, содержащей множественные перегородки, при нормальном яичнике, расположенном в спайках. Сонографические особенности, однако, не являются специфическими. Компьютерная томография также дает «паутинный вид» локализованной жидкости с перегородками внутри, содержащей взвеси или кровоизлияния. Очень важно быть знакомым с этим доброкачественным заболеванием и его клиническими и рентгенологическими особенностями, чтобы поставить диагноз. В тех случаях, когда результаты ультразвукового исследования и компьютерной томографии неоднозначны, магнитная томография должна рассматриваться для точной демонстрации связи кисты с яичником и дифференциальной диагностики с кистами кишечника [10]. Лечение может быть как консервативным, так и хирургическим у пациенток с крупными кистами. Для облегчения симптомов могут рассматриваться приемы аспирации и дренирования кист, однако

радикальным методом можно считать только удаление кисты с частичной перитонэктомией, в некоторых случаях с тотальной гистерэктомией

и двусторонней сальпингофоректомией. В дальнейшем такие женщины должны наблюдаться у гинеколога не реже 1 раза в год.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чирков Р.Н., Вакарчук И.В. Происхождение внеорганных кист забрюшинного пространства. Актуальные вопросы в науке и практике. Тверь, 2018. С. 13–19. [Chirkov R.N., Vakarchuk I.V. Origin of extraorgan cysts of the retroperitoneal space. Aktualnye voprosy v nauke i praktike = Relevant Problems in Science and Practice. Tver, 2018. Pp. 13–19. (In Russ.)].
2. Branca G., Ieni A., Barresi V., Versaci A. A retroperitoneal cyst with unusual urinary histogenesis: clinical and immunomorphological characteristics. *Int Med Case Rep J* 2010;3:81–5.
3. Alzaraa A., Mousa H., Dickens P. et al. Idiopathic benign retroperitoneal cyst: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2(1):1–4. DOI: 10.1186/1752-1947-2-43.
4. Yohendran J., Dias M.M., Eckstein R., Wilson T. Benign retroperitoneal cyst of Mullerian type. *Asian J Surg* 2004;27(4):333–5.
5. Haddadin W.J., Reid R., Jindal R.M. A retroperitoneal bronchogenic cyst: a rare cause of a mass in the adrenal region. *J Clin Pathol* 2001;54(10):801–2.
6. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Козобин А.А. и др. Хирургическая тактика у пациентов с многокамерной посттравматической кистой забрюшинного пространства. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» 2017;6(2):162–5. [Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Kozobin A.A. et al. Surgical tactics in patients with multichambered post-traumatic cysts of the retroperitoneal space. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch"* = *Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care* 2017;6(2):162–5. (In Russ.)].
7. Антонов А.В. Жидкостные образования забрюшинного пространства: диагностика и лечение. Урологические ведомости 2012;2(4):32–41. [Antonov A.V. Liquid formations of the retroperitoneal space: diagnosis and treatment. *Urologicheskie vedomosti = Urological Bulletin* 2012;2(4):32–41. (In Russ.)].
8. Veldhuis W.B., Akin O., Goldman D. et al. Peritoneal inclusion cysts: clinical characteristics and imaging features. *Eur Radiol* 2013;23(4):1167–74. DOI: 10.1007/s00330-012-2695-8.
9. Singh A., Sehgal A., Mohan H. Multilocular peritoneal inclusion cyst mimicking an ovarian tumor: A case report. *J Midlife Health* 2015;6(1):39–40. DOI: 10.4103/0976-7800.153648.
10. Pernick N. Benign cystic mesothelioma. *PathologyOutlines.com* website. Available at: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/smallbowelbenigncysticmesothelioma.html>.

### Вклад авторов

Н.С. Ванке, А.Г. Кедрова, Ю.В. Попов: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

### Authors' contributions

N.S. Vanke, A.G. Kedrova, Yu.V. Popov: obtaining data for analysis and data analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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