

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Ранние и поздние
послеоперационные осложнения
робот-ассистированной
радикальной подкожной
мастэктомии
с эндопротезированием*

*Вопросы объема лимфодиссекции
при раке молочной железы
после неоадъювантного
системного лечения*

*Роль адъювантной
химиотерапии у больных раком
шейки матки*

*Аспекты внутрибрюшинной
химиотерапии*

*Тонкости планирования
химиоэмболизации опухолей таза*

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ 4 • 2021 ТОМ 17

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

4

2021 / том 17

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

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



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

4^{ТОМ 17}
'21

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2021. Том 17. № 4. 1–96
Сдано в печать 16.12.2021
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

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

МАММОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Кайдарова 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

4^{VOL.17}
'21

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "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. 2021.
Volume 17. No. 4. 1–96
Submitted: 16.12.2021.
© PH "ABV-Press", 2021
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

MAMMOLOGY**EDITOR-IN-CHIEF**

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

EDITORIAL COUNCIL

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

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКОПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

Российский
Биотерапевтический
Журнал
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

САРКОМЫ
костей, мягких тканей
и опухоли кожи

СА A Cancer Journal
for Clinicians.
Русское издание

Scopus

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jmo.abvpress.ru/jour>

Scopus

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Тазовая хирургия и онкология

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
онкологических заболеваний

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня

специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство
и гинекология
СЕГОДНЯ
www.abvpress.ru

Гастроэнтерология
СЕГОДНЯ

Московская
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ

НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

СОДЕРЖАНИЕ

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Г.Е. Кветенадзе, Е.В. Шивилов, Х.С. Арсланов, Л.Г. Жукова, И.Е. Хатьков*
Ранние и поздние послеоперационные осложнения робот-ассистированной радикальной подкожной мастэктомии с эндопротезированием 14
- А.В. Чёрная, Р.Х. Ульянова, П.В. Криворотько, А.С. Артемьева, С.С. Багненко, Е.К. Жильцова, С.Н. Новиков, В.В. Данилов, П.И. Крживицкий, В.Ф. Семглазов*
Возможности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в диагностике мультицентричного рака молочной железы 20
- О.Г. Григорук, В.К. Илинский, Т.А. Москвина, Л.М. Базулина, Е.С. Сигитова, А.С. Степанова, Т.В. Пономарева, Д.А. Цой, Т.В. Синкина*
Оценка рационального использования цитологического метода при диагностике заболеваний молочных желез с использованием Йокогамской системы 29
- Д.А. Морозов, И.В. Колядина, И.В. Поддубная, И.П. Ганьшина, С.В. Хохлова, В.В. Кометова, В.В. Родионов*
Клинико-морфологические аспекты эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы 38
- Л.А. Таширева, Н.О. Попова, В.В. Алифанов, В.Е. Гольдберг, Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова, А.Г. Манихас, Д.М. Пономаренко, Н.В. Левченко, Е.И. Россоха, С.Ю. Красильникова, М.А. Зафирова, В.М. Перельмутер*
Иммунологические предикторы терапевтической эффективности применения эрибулина при местно-распространенном или метастатическом раке молочной железы: пилотное исследование 48

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.А. Божок, О.Н. Царев, С.А. Майсурадзе, А.И. Гиль*
Вопросы объема лимфодиссекции при раке молочной железы после неоадьювантного системного лечения 56

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- В.В. Саевец, А.В. Привалов, А.В. Важенин, А.Ю. Шаманова, А.А. Мухин, А.В. Таратонов, Ю.А. Семенов, Т.Н. Шамаева*
Роль гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии в комбинации с интраперитонеальной порт-системой в лечении пациенток с распространенными формами рака яичников 66
- М.П. Смирнова, А.С. Хаджимба, С.Я. Максимов, А.А. Ильин, А.В. Плетнева*
Влияние адьювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным раком шейки матки 74

С О Д Е Р Ж А Н И Е

*Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Т.А. Гряжн, Д.Н. Панченков,
Ю.А. Степанова*

**Предоперационное планирование трансартериальной химиоэмболизации
лекарственнонасыщаемыми микросферами при рецидивных опухолях малого
таза у женщин с опухолевым кровотечением 80**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.В. Кайгородова, О.В. Ковалев, А.Л. Чернышова, С.В. Вторушин, О.В. Шпилёва

**Гетерогенность ЕрСАМ-положительных клеток в асцитической жидкости
low-grade серозной карциномы яичников: клинический случай 90**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 96

CONTENTS

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- G.E. Kvetenadze, E.V. Shivilov, Kh.S. Arslanov, L.G. Zhukova, I.E. Khatkov*
Early and late postoperative complications of robot-assisted radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis 14
- A.V. Chyornaya, R.Kh. Ulyanova, P.V. Krivorotko, A.S. Artemyeva, S.S. Bagnenko, E.K. Zhiltsova, S.N. Novikov, V.V. Danilov, P.I. Krzhivitskiy, V.F. Semiglazov*
Utility of dual-energy contrast-enhanced spectral mammography for the diagnosis of multicentric breast cancer 20
- O.G. Grigoruk, V.K. Ilinskiy, T.A. Moskvina, L.M. Bazulina, E.S. Sigitova, A.S. Stepanova, T.V. Ponomareva, D.A. Tsoy, T.V. Sinkina*
Evaluation of the rational use of the cytological method in the diagnostics of the breast diseases using the Yokohama system 29
- D.A. Morozov, I.V. Kolyadina, I.V. Poddubnaya, I.P. Ganshina, S.V. Khokhlova, V.V. Kometova, V.V. Rodionov*
Clinical and morphological aspects of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with aggressive luminal HER2-negative breast cancer 39
- L.A. Tashireva, N.O. Popova, V.V. Alifanov, V.E. Goldberg, E.I. Kovalenko, E.V. Artamonova, A.G. Manikhas, D.M. Ponomarenko, N.V. Levchenko, E.I. Rossokha, S.Yu. Krasilnikova, M.A. Zafirova, V.M. Perelmutter*
Microenvironment-related predictive markers of the therapeutic effectiveness of eribulin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: pilot study 49

REVIEWS

- A.A. Bozhok, O.N. Tsarev, S.A. Maysuradze, A.I. Gil*
Questions of axillary region surgery in breast cancer patients after systemic neoadjuvant therapy 56

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- V.V. Saevets, A.V. Privalov, A.V. Vazhenin, A.Yu. Shamanova, A.A. Mukhin, A.V. Taratonov, Yu.A. Semenov, T.N. Shamaeva*
Role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with an intraperitoneal port system in the treatment of patients with advanced ovarian cancer 67
- M.P. Smirnova, A.S. Khadzhimba, S.Ya. Maksimov, A.A. Ilyin, A.V. Pletneva*
Impact of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival of patients with locally advanced cervical cancer 74
- E.A. Zvezdkina, A.G. Kedrova, D.P. Lebedev, T.A. Greyan, D.N. Panchenkov, Yu.A. Stepanova*
Preoperative planning of arterial chemoembolization with drug-saturated microspheres for women with recurrent pelvic tumors complicated by bleeding 80

C O N T E N T S

CLINICAL CASE

E. V. Kaigorodova, O. V. Kovalev, A. L. Chernyshova, S. V. Vtorushin, O. V. Shpileva

**Heterogeneity of EpCAM-positive cells in low-grade serous ovarian carcinoma
ascitic fluid: a clinical case. 90**

INFORMATION FOR AUTHORS 96

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-14-19



Ранние и поздние послеоперационные осложнения робот-ассистированной радикальной подкожной мастэктомии с эндопротезированием

Г.Е. Кветенадзе, Е.В. Шивилев, Х.С. Арсланов, Л.Г. Жукова, И.Е. Хатков

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

Контакты: Гурами Елгуджаевич Кветенадзе g.kvetenadze@mknc.ru

За последние 2 десятилетия хирургическое лечение рака молочной железы (РМЖ) претерпело изменения от стандартных радикальных мастэктомий до органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций с использованием эндовидеохирургических и роботических технологий. Робот-ассистированная радикальная подкожная мастэктомия как минимально инвазивная методика хирургического лечения РМЖ на ранних стадиях признана безопасной и эффективной.

Представлены результаты выполнения робот-ассистированной радикальной подкожной мастэктомии и радикальной подкожной мастэктомии с эндопротезированием у 27 пациенток с гистологически верифицированным РМЖ. Проведена сравнительная оценка послеоперационных осложнений робот-ассистированной радикальной подкожной мастэктомии с эндопротезированием и радикальной подкожной мастэктомии с эндопротезированием. Установлено, что послеоперационный период у роботизированных вмешательств протекает более благоприятно, что подтверждают низкая потребность в анальгетиках, отсутствие признаков формирования гематом операционной раны, а также снижение частоты развития воспалительных инфильтратов и сером мягких тканей в области послеоперационного шва. Выполнение робот-ассистированной радикальной подкожной мастэктомии с эндопротезированием позволяет достоверно улучшить хирургические и эстетические результаты лечения РМЖ на ранних стадиях этого заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, робот-ассистированная радикальная подкожная мастэктомия, подкожная радикальная мастэктомия, эндопротезирование, осложнения

Для цитирования: Кветенадзе Г.Е., Шивилев Е.В., Арсланов Х.С. и др. Ранние и поздние послеоперационные осложнения робот-ассистированной радикальной подкожной мастэктомии с эндопротезированием. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):14–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-14-19.

Early and late postoperative complications of robot-assisted radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis

G.E. Kvetenadze, E.V. Shivilov, Kh.S. Arslanov, L.G. Zhukova, I.E. Khatkov

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

Contacts: Gurami Elgudzhavich Kvetenadze g.kvetenadze@mknc.ru

Over the past two decades, the surgical treatment of breast cancer (BC) has changed from standard radical mastectomies to organ-preserving and reconstructive plastic surgeries using endovideosurgical and robotic technologies. Robot-assisted radical subcutaneous mastectomy, as a minimally invasive method of surgical treatment of BC in the early stages, is recognized as safe and effective.

The results of robot-assisted radical subcutaneous mastectomy and radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis in 27 patients with histologically verified BC are presented. A comparative assessment of postoperative complications of robot-assisted radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis and radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis was performed. It was found that the postoperative period in robotic interventions is more favorable, which confirms the low need for analgesics, the absence of signs of the formation of hematomas of the surgical wound, as well as a decrease in the frequency of inflammatory infiltrates and gray soft tissues in the area of the postoperative

suture. Performing a robot-assisted radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis can significantly improve the surgical and aesthetic results of BC treatment in the early stages of this disease.

Key words: breast cancer, robot-assisted radical subcutaneous mastectomy, subcutaneous radical mastectomy, endoprosthesis, complications

For citation: Kvetenadze G.E., Shivilov E.V., Arslanov Kh.S. et al. Early and late postoperative complications of robot-assisted radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(4):114–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-14-19.

Введение

За последние 2 десятилетия хирургическое лечение рака молочной железы (РМЖ) постоянно развивается. До начала XXI века хирургические вмешательства при РМЖ ограничивались радикальной мастэктомией и органосохраняющей операцией [1, 2], что негативно сказывалось на восприятии пациентками хирургического этапа лечения РМЖ и, соответственно, существенно снижало их комплаентность. Удаление молочной железы всегда становится сильным эмоциональным потрясением, а отсутствие молочной железы — постоянное напоминание о перенесенном заболевании [3].

Необходимость лучших эстетических результатов способствовала развитию онкопластических и реконструктивных операций, где стандартным подходом стало восстановление молочной железы в сочетании с тщательно продуманными, по возможности скрытыми разрезами. За последние 20 лет большое внимание привлекли хирургические методики с использованием различных эндовидеохирургических систем. Минимально инвазивная хирургия молочной железы — термин, появившийся недавно, — включает хирургические техники, выполняемые с помощью эндоскопических инструментов или роботизированной хирургической платформы [4]. Использование эндоскопических инструментов или роботической платформы позволяет улучшить визуализацию зоны операции, что в значительной степени повышает точность хирургических манипуляций и способствует минимизации операционного доступа. Применение роботизированных технологий в различных областях современной хирургии в последнее десятилетие оказало значительное влияние как на хирургическую технику, так и на результаты лечения пациентов [5, 6]. В октябре 2015 г. А. Тоеса и соавт. были первыми, кто описал хирургическую технику роботизированной мастэктомии с сохранением соска в сочетании с одномоментной реконструкцией силиконовым имплантатом, выполненной через одиночный небольшой подмышечный разрез [7]. В мае 2019 г. на Международном симпозиуме по эндоскопической и роботизированной хирургии молочной железы (IERBS) группой экспертов было сделано заявление, что робот-ассистированная радикальная подкожная мастэктомия (РАРПМ) с одномоментной реконструкцией — безопасная многообещающая и минимально инвазивная методика хирургического лече-

ния РМЖ, и в ближайшем будущем планируется ее дальнейшее развитие [8].

Цель настоящего исследования — проанализировать ранние и поздние послеоперационные осложнения РАРПМ с эндопротезированием и радикальной подкожной мастэктомии (РПМ) с эндопротезированием.

Материалы и методы

Проанализированы результаты выполнения РАРПМ и РПМ с эндопротезированием у 27 пациенток с гистологически верифицированным РМЖ I–IIa стадий, находившихся на лечении в онкохирургическом отделении молочной железы ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ в период с 2016 по 2017 г. В основную группу вошли пациентки, которым была выполнена РАРПМ с эндопротезированием (15 случаев). Контрольную группу составили пациентки, перенесшие РПМ с эндопротезированием (12 случаев) (рис. 1).

Исследуемые группы больных были сравнены по стадиям заболевания, размерам, локализации, степени дифференцировки и характеру роста опухоли молочной железы и не имели по этим показателям достоверных статистических различий. На дооперационном этапе во всех случаях было проведено стандартное



Рис. 1. Распределение пациенток по технике выполнения хирургического вмешательства

Fig. 1. Distribution of patients according to the technique of performing surgical intervention

лабораторно-инструментальное обследование для установления степени распространенности онкологического процесса. Средний возраст пациенток во всех группах — $42,7 \pm 2,5$ года. В каждом случае интраоперационно была исследована ткань ретроареолярной области на предмет опухолевого роста — злокачественных клеток не выявлено ни в одном случае, что позволило сохранить сосково-ареолярный комплекс у всех пациенток. При выполнении и РПМ с эндопротезированием, и РАРПМ с эндопротезированием использовали доступ по передней аксиллярной линии. Для диагностического послеоперационного сопровождения пациенток в позднем послеоперационном периоде был использован следующий временной график: первый осмотр пациентки проводился через месяц после операции, далее пациентку приглашали через 3 и 6 мес после операции, затем осмотры выполняли каждые 6 мес. Каждый осмотр включал пальпацию, ультразвуковое исследование мягких тканей в зоне оперативного вмешательства и зон расположения регионарных лимфатических узлов.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием компьютерного программного обеспечения SPSS (IBM). Выбор основных характеристик исследуемых количественных данных осуществляли после изучения формы их распределения. Оценку различий от распределения Гаусса проводили по критерию согласия Колмогорова—Смирнова, оценку различий частот — непараметрическим критерием χ^2 , а при нормальном распределении — критерием Стьюдента. При проверке гипотез различия считали достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ РПМ с эндопротезированием и РАРПМ с эндопротезированием проводили по продолжительности койко-дня, частоте и характеру как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений. Средняя продолжительность РАРПМ

составила в среднем $92,0 \pm 7,3$ мин, что превысило продолжительность РПМ на $32,0 \pm 4,2$ мин. Однако с набором опыта выполнения РАРПМ продолжительность оперативного вмешательства имела выраженную тенденцию к уменьшению. Так, средняя продолжительность выполнения первых 6 РАРПМ составила $1180 \pm 9,1$ мин, а последующих 6 операций — $72,0 \pm 6,2$ мин.

Болевой синдром в раннем послеоперационном периоде оценивали по жалобам пациенток, а также по частоте случаев назначения наркотических и ненаркотических анальгетиков. В большинстве случаев курс послеоперационного обезболивания включал прием ненаркотических анальгетиков в течение 1–3 сут. При этом длительность курса послеоперационного обезболивания была достоверно больше после выполнения РПМ с эндопротезированием. Кроме того, именно в группе нероботизированного вмешательства в 1 случае потребовалась однократная инъекция наркотических анальгетиков в 1-е сутки (табл. 1).

Все осложнения подкожной радикальной мастэктомии в данном исследовании были подразделены на поздние и ранние. Ранними считались осложнения, развившиеся в течение 10 дней послеоперационного периода. В контрольной группе у 1 пациентки на 2-е сутки после операции была выявлена ненапряженная гематома операционной раны размером $2,1 \times 4,1$ см. В 4 случаях в контрольной группе был выявлен воспалительный инфильтрат в области послеоперационной раны, из них в 3 случаях область инфильтративных изменений мягких тканей была четко отграничена, достаточно однородна и не содержала жидкостных включений. Такие инфильтраты располагались ближе к аксиллярной области, их продольный размер значительно превосходил поперечный. В 1 случае инфильтрат протяженностью 4,8 см и шириной до 2,5 см носил стойкий характер, его разрешение протекало медленно и неравномерно даже на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии. У 5 пациенток контрольной группы в области операционной раны

Таблица 1. Продолжительность и особенности курса послеоперационного обезболивания
Table 1. Duration and features of the course of postoperative anesthesia

Хирургическое вмешательство Surgical intervention	Прием ненаркотических анальгетиков, n (%) Taking non-narcotic analgesics, n (%)			Инъекция наркотического анальгетика, n Injection of a narcotic analgesic, n
	1-е сутки 1 st day	2-е сутки 2 nd day	3-е сутки 3 rd day	
Радикальная подкожная мастэктомия с эндопротезированием Radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis	12 (100)	10 (83,3)	7 (58,3)	1
Робот-ассистированная радикальная подкожная мастэктомия с эндопротезированием Robot-assisted radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis	15 (100)	9 (60,0) $p < 0,05$	4 (26,6) $p < 0,05$	—

была выявлена серома мягких тканей. После тонкоигольной аспирации жидкостного содержимого этих образований во всех случаях была получена полупрозрачная жидкость со слабым геморрагическим оттенком, объем которой составлял от 8 до 25 мл. При цитологическом исследовании аспирата каких-либо эпителиальных клеток выявлено не было, однако в 2 случаях цитограмма указывала на наличие умеренно выраженного воспалительного процесса.

В основной группе в 2 случаях был выявлен воспалительный инфильтрат в области послеоперационной раны. При этом область инфильтративных изменений мягких тканей была хорошо отграниченной, однородной, без жидкостных включений. В обоих случаях инфильтраты сформировались в латеральной трети операционной раны, их продольный размер не превышал 4 см. Эти инфильтраты практически полностью разрешились к концу 3-й недели послеоперационного периода. Серома мягких тканей в области операционной раны в основной группе была выявлена в 2 случаях (объем 10 и 16 мм). При аспирации в обоих случаях была получена светлая прозрачная жидкость соломенного цвета, не содержащая клеточных элементов воспалительного процесса. Случаев некротических изменений краев операционной раны с развитием диастаза или некроза ареолы, описанных в литературе, в нашем исследовании выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Ранние послеоперационные осложнения
Table 2. Early postoperative complications

Осложнение Complication	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	Основная группа, n (%) Main group, n (%)	Статистическая достоверность (p) Statistical significance (p)
Гематома Hematoma	1 (8,33)	—	<0,05
Воспалительный инфильтрат Inflammatory infiltrate	4 (33,3)	2 (12,5)	<0,05
Серома Seroma	5 (41,67)	2 (12,5)	<0,05

В 2 случаях в контрольной группе неравномерное распределение жидкости и ее скопление между глубокими складками капсулы в послеоперационном периоде способствовали формированию фиброзной капсулы меньшего размера, чем поверхность имплантата. При этом фиброзная капсула не повторяла контур эндопротеза и препятствовала постепенному расправлению складок капсулы имплантата. Последующее уплотнение и сокращение фиброзной капсулы в 2 случаях вызвало увеличение глубины складок капсулы

эндопротеза с формированием небольших выпячиваний, свидетельствующих об умеренно выраженной капсулярной контрактуре. В случае развития первоначальных проявлений капсулярного фиброза отмечено изменение фиброзной капсулы в виде ее неравномерного утолщения по данным ультразвукового исследования. При этом подвижность складок капсулы эндопротеза сохранялась с быстрым восстановлением их формы после локальной компрессии ультразвуковым датчиком или пальпации. Присоединение контрактуры капсулы в 1 случае привело к деформации формы эндопротеза, появлению глубоких и устойчивых к компрессии складок, которые сохранились в отдаленном послеоперационном периоде, несмотря на невыраженное уплотнение фиброзной капсулы. Данные случаи развития капсулярной контрактуры возникли через 8–10 мес после операции и классифицированы в 1 случае как I степень по Бейкеру и в 1 (8,3 %) случае как III степень по Бейкеру. Случаев развития значимого перикапсулярного фиброза или миграции имплантата после выполнения РАРПМ нами выявлено не было.

Во всех случаях выполнения РАРПМ с одномоментным эндопротезированием получены хорошие и отличные эстетические результаты (табл. 3, рис. 2). Для оценки использовалась анкета-опросник «Оценка косметических результатов, психологических критериев после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы» [9].

Таблица 3. Оценка косметических и психологических критериев по результатам анкетирования, n (%)
Table 3. Evaluation of cosmetic and psychological criteria based on the results of the questionnaire, n (%)

Результат Result	Робот-ассистированная радикальная подкожная мастэктомия с эндопротезированием (n = 15) Robot-assisted radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis (n = 15)	Радикальная подкожная мастэктомия с эндопротезированием (n = 12) Radical subcutaneous mastectomy with endoprosthesis (n = 12)
Отличный Excellent	5 (33,3)	3 (25,0)
Хороший Good	10 (66,7)	7 (58,4)
Удовлетворительный Satisfactory	0	1 (8,3)
Неудовлетворительный Unsatisfactory	0	1 (8,3)

Обсуждение

Робот-ассистированная радикальная подкожная мастэктомия с одномоментным эндопротезированием



Рис. 2. Внешний вид пациентки 30 лет с диагнозом рака левой молочной железы (I стадия cT1cN0M0 G₂, люминальный тип A), подвергшейся робот-ассистированной радикальной подкожной мастэктомии с одномоментным эндопротезированием силиконовым имплантатом: а – перед хирургическим этапом лечения; б – через 1 мес после операции; в – через 1 год после операции

Fig. 2. Appearance of patient 30 years old with a diagnosis of left breast cancer stage I pT2N0M0 G₂, luminal type A, robot-assisted radical subcutaneous mastectomy was performed with a single-stage endoprosthesis with a silicone implant: а – before the surgical stage of treatment; б – 1 month after the operation, в – 1 year after the operation

позволяет проводить более точную диссекцию тканей и улучшает косметические результаты по сравнению с традиционной РПМ [10]. Сохранение анатомических структур при РАРПМ обеспечивает значительное улучшение трофики сосково-ареолярного комплекса, а также минимальную частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений. Важное преимущество применения роботизированного комплекса для подкожной мастэктомии заключается в использовании новейшей технологии трехмерной визуализации операционного поля роботизированной камерой [11]. Возможности отчетливой визуализации в сочетании с прецизионной техникой диссекции позволяют достичь микрохирургической точности манипуляций, при этом железистая ткань отчетливо дифференцируется от жировой, объем рассечения тканей минимален, а диссекция выполняется только там, где это строго необходимо для соблюдения критериев радикальности резекции. Превосходство роботизированных комплексов заметно на этапе периферической диссекции молочной железы. Это преимущество обеспечивается возможностью произвольного размещения хирургических инструментов в зависимости от анатомической кривизны периферических отделов молочной железы, что создает практически идеальные условия для точной и в то же время экономичной диссекции с максимальным гемостазом и минимальным риском теплового повреждения кожного лоскута даже в глубине операционной раны [12]. Улучшение условий диссекции

и повышение ее точности при РАРПМ позволяют избежать лишних тракций молочной железы, что способствует минимизации механического воздействия на опухоль во время операции, что особенно важно при преодолении технических трудностей во время диссекции в наиболее проблемном нижневнутреннем квадранте молочной железы.

Выводы

Минимальная частота ранних и поздних послеоперационных осложнений, устраняемых консервативными методами, способствует более ранней реабилитации больных. Несмотря на увеличение продолжительности операции, послеоперационный период после роботизированных вмешательств протекает более благоприятно. Это выражено в снижении потребности в анальгетиках, отсутствии случаев формирования гематом операционной раны, снижении частоты развития воспалительных инфильтратов и сером мягких тканей в области операционного шва. Поздние послеоперационные осложнения РАРПМ встречаются крайне редко и представлены в основном единичными случаями развития умеренно выраженного перикапсулярного фиброза без признаков деформации или миграции силиконового импланта.

Таким образом, выполнение РАРПМ позволяет достоверно улучшить хирургические и эстетические результаты лечения РМЖ на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пак Д.Д. Хирургические технологии в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2013;(3):48–51. [Pak D.D. Surgical technologies in the organ-preserving treatment of patients with breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2013;(3):48–51. (In Russ.)].
2. Black D.M., Mittendorf E.A. Landmark trials affecting the surgical management of invasive breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013;93(2):501–18. DOI: 10.1016/j.suc.2012.12.007.
3. Летагин В.П., Григорьева Т.А. Реконструктивно-пластические операции в лечении больных раком молочной железы. Русский медицинский журнал. Приложение. Онкология 2013;4(1):6–11. [Letyagin V.P., Grigorieva T.A. Reconstructive plastic surgery in the treatment of breast cancer patients. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Prilozhenie. Onkologiya = Russian Medical Journal. Application. Oncology* 2013;4(1):6–11. (In Russ.)].
4. Mok C.W., Lai H.W. Evolution of minimal access breast surgery. *Gland Surg* 2019;8(6):784–93. DOI: 10.21037/gs.2019.11.16.
5. Yu H.Y., Friedlander D.F., Patel S., Hu J.C. The current status of robotic oncologic surgery. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):45–56. DOI: 10.3322/caac.21160.
6. Bianchi P.P., Petz W., Luca F. et al. Laparoscopic and robotic total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. Brief review and personal remarks. *Front Oncol* 2014;4:98. DOI: 10.3389/fonc.2014.00098.
7. Toesca A., Peradze N., Manconi A. et al. Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: Feasibility and safety study. *Breast* 2017;31:51–6. DOI: 10.1016/j.breast.2016.10.009.
8. Lai H.W., Toesca A., Sarfati B. et al. Consensus Statement on Robotic Mastectomy-Expert Panel From International Endoscopic and Robotic Breast Surgery Symposium (IERBS) 2019. *Ann Surg* 2020;271(6):1005–12. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003789.
9. Ермошенкова М.В., Зирияходжаев А.Д. Оценка косметических результатов, психологических критериев после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. Свидетельство о регистрации IREG № 201399 от 15.05.2020. М.: Платформа технологий, 2020. [Ermoshenkova M.V., Zikiryakhodzhayev A.D. Evaluation of cosmetic results, psychological criteria after organ-preserving operations, oncoplastic resections, reconstructive plastic operations in patients with breast cancer. Certificate of registration IREG No. 201399 dated 15.05.2020. Moscow: Platform of Technologies, 2020. (In Russ.)].
10. Toesca A., Invento A., Massari G. et al. Update on the feasibility and progress on robotic breast surgery. *Ann Surg Oncol* 2019;26(10):3046–51. DOI: 10.1245/s10434-019-07590-7.
11. Wang P., Su Y.J., Jia C.Y. Current surgical practices of robotic-assisted tissue repair and reconstruction. *Chin J Traumatol* 2019;22(2):88–92. DOI: 10.1016/j.cjte.2019.01.003.
12. Donnelly E., Griffin M.F., Butler P.E. Robotic surgery: a novel approach for breast surgery and reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020;8(1):e2578. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002578.

Вклад авторов

Л.Г. Жукова, И.Е. Хатьков: концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи;
Г.Е. Кветенадзе, Е.В. Шивилев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Х.С. Арсланов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

L.G. Zhukova, I.E. Khatkov: concept and design of the study, editing the text of the article;
G.E. Kvetenadze, E.V. Shivilov: getting data for analysis, analyzing the received data, writing of the text of the article;
Kh.S. Arslanov: review of publications on the subject of the article.

ORCID автора / ORCID of author

Г.Е. Кветенадзе / G.E. Kvetenadze: <https://orcid.org/0000-0003-1002-2548>
Е.В. Шивилев / E.V. Shivilov: <https://orcid.org/0000-0003-1345-6579>
Х.С. Арсланов / Kh.S. Arslanov: <https://orcid.org/0000-0002-1622-7600>
Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
И.Е. Хатьков / I.E. Khatkov: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.06.2021. Принята к публикации: 04.08.2021.

Article submitted: 02.06.2021. Accepted for publication: 04.08.2021.



Возможности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в диагностике мультицентричного рака молочной железы

А.В. Чёрная, Р.Х. Ульянова, П.В. Криворотко, А.С. Артемьева, С.С. Багненко, Е.К. Жильцова, С.Н. Новиков, В.В. Данилов, П.И. Крживицкий, В.Ф. Семиглазов

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

Контакты: Антонина Викторовна Чёрная dr.chernaya@mail.ru

Введение. Как известно, рак молочной железы (РМЖ) по количеству и локализации узлов может быть унифокальным, мультифокальным, мультицентричным (МЦРМЖ) и билатеральным. МЦРМЖ по сравнению с унифокальным РМЖ имеет другие клинические и биологические характеристики, например более высокий риск метастатического поражения лимфатических узлов, более агрессивное течение и худший прогноз. В связи с этим точная диагностика и выявление МЦРМЖ является одной из основных задач любого метода визуализации молочных желез.

Цель исследования – сравнить диагностические возможности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии (КСДМ) и цифровой маммографии (ЦМГ) в диагностике МЦРМЖ.

Материалы и методы. В исследование было включено 438 женщин с подозрением на РМЖ. Для оценки эффективности результаты ЦМГ и КСДМ были сопоставлены с результатами патоморфологического исследования, выполненного после оперативного вмешательства или пункционной биопсии. ЦМГ осуществлялась всем женщинам на цифровом маммографе Senographe DS (GE, США). КСДМ выполнялась после внутривенного введения йодсодержащего контрастного препарата в кубитальную вену или вену кисти с использованием инжектора. Компрессия молочной железы проводилась в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях с обеих сторон начиная с заинтересованной железы.

Окончательный диагноз выставлялся по данным гистологического исследования. Критерием для постановки диагноза МЦРМЖ было обнаружение 2 и более образований или фокусов сгруппированных кальцинатов злокачественных характеристик, локализующихся в разных квадрантах или на расстоянии друг от друга 3 см и более.

Результаты. Окончательный диагноз РМЖ был поставлен 154 (35 %) женщинам из 438 обследованных пациенток. У 25 (16 %) из 154 пациенток был выявлен МЦРМЖ. КСДМ была эффективнее ЦМГ при выявлении МЦРМЖ – ее чувствительность составила 88,0 % против 48,0 % ($p = 0,002$), точность – 92,2 % против 90,9 %, предсказательная точность отрицательных результатов – 97,6 % против 90,8 % ($p = 0,02$) соответственно. Но специфичность достоверно была выше у ЦМГ, чем у КСДМ, – 99,2 % против 93,0 % ($p = 0,009$) соответственно, а предсказательная точность положительных результатов достоверно не различалась ($p = 0,12$).

Выводы. КСДМ – более чувствительный в сравнении с ЦМГ метод диагностики МЦРМЖ: 88,0 % против 48,0 % соответственно. Высокая предсказательная точность отрицательных результатов КСДМ (97,6 %) свидетельствует о том, что КСДМ является эффективным методом диагностики и стадирования РМЖ.

Ключевые слова: контрастная двухэнергетическая спектральная маммография, рак молочной железы, мультицентричный рак молочной железы, цифровая маммография, онкология

Для цитирования: Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Криворотко П.В. и др. Возможности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в диагностике мультицентричного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):20–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-20-28.

Utility of dual-energy contrast-enhanced spectral mammography for the diagnosis of multicentric breast cancer

A.V. Chyornaya, R.Kh. Ulyanova, P.V. Krivorotko, A.S. Artemyeva, S.S. Bagненко, E.K. Zhiltsova, S.N. Novikov, V.V. Danilov, P.I. Krzhivitskiy, V.F. Semiglazov

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

Contacts: Antonina Viktorovna Chyornaya *dr.chernaya@mail.ru*

Background. Breast cancer (BC) can be unifocal, multifocal, multicentric (MCBC) and bilateral according to number and localization of tumors. MCBC has different clinical and biological characteristics compared to unifocal BC, for example, a higher risk of lymph node involvement, a more aggressive natural history and a worse prognosis. Therefore, accurate diagnosis and detection of MCBC is one of the main tasks of imaging.

Objective: to compare diagnostic accuracy of contrast enhanced spectral mammography (CESM) and digital mammography (DM) in the diagnosis of MCBC.

Materials and methods. The study included 438 women with suspected BC. The results of DM and CESM were compared with the results of a pathomorphological study performed after surgery or biopsy to assess the effectiveness of imaging modalities. DM was performed for all women using a Senographe DS (GE, USA) unit. CESM was performed after intravenous injection of non-ionic contrast agents using injector with breast compression in the craniocaudal and mediolateral projections. The study was performed for both glands regardless of the location of the suspicious lesion in order to timely diagnose clinically asymptomatic bilateral cancer. The final diagnosis was made based on the results of the pathomorphological examination. MCBC was diagnosed when two or more tumors at a distance of 3 cm or more from each other were detected. Visualization of additional grouped calcifications of malignant type occupying a small portion of breast tissue (more than 15 pieces per 1 sq. cm) was considered as another mammographic sign of MCBC.

Results. According to the pathomorphological examination BC was diagnosed in 154 (35 %) women out of 438 examined patients. MCBC was identified in 25 (16 %) of 154 patients. CESM was more effective than DM in detecting MCBC with sensitivity of 88.0 % vs 48.0 % ($p = 0.002$), accuracy of 92.2 % vs 90.9 %, negative predictive value of 97.6 % vs 90.8 % ($p = 0.02$), respectively. But the specificity was significantly higher in DM than in CESM – 99.2 % vs 93.0 % ($p = 0.009$), respectively, and the positive predictive value did not differ significantly ($p = 0.12$).

Conclusion. CESM is a more sensitive method for diagnosing MCBC compared to DM with sensitivity of 88.0 % vs 48.0 %. The high negative predictive value of CESM (97.6 %) confirms the fact that this modality is an effective method for planning surgery and radiation therapy.

Key words: contrast enhanced spectral mammography, breast cancer, multicentric breast cancer, digital mammography, oncology

For citation: Chyornaya A.V., Ulyanova R.Kh., Krivorotko P.V. et al. Utility of dual-energy contrast-enhanced spectral mammography for the diagnosis of multicentric breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(4):20–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-20-28.

Введение

Для оценки прогноза заболевания и правильного выбора лечебной тактики диагностика мультифокального (МФ) и мультицентричного (МЦ) рака молочной железы (РМЖ) имеет очень большое значение. В последние годы отмечается тенденция замещения радикальной мастэктомии органосохраняющими реконструктивно-пластическими операциями [1, 2]. Кроме того, комбинированный подход стал неотъемлемой частью лечебного процесса [3, 4].

Всем известно, что РМЖ зачастую может манифестировать появлением нескольких очагов, что называется МЦ- или МФ-ростом [5]. Данные о значимости в прогнозе и течении МЦРМЖ противоречивы. Ряд авторов утверждают, что форма МЦ-роста не влияет на прогноз и одинаково часто встречается у пациенток как с благоприятным, так и неблагоприятным исходом заболевания. Так, R. Yerushalmi и соавт. в большой группе (около 20 тыс.) больных МЦРМЖ не обнаружили существенного снижения показателей общей и безрецидивной выживаемости [6, 7]. В противоположность этому В. Ataseven и соавт. исследовали данные более 6 тыс. больных РМЖ и обнаружили, что

показатели общей и безрецидивной выживаемости значительно ниже у женщин с МЦ-процессом по сравнению с унифокальным РМЖ [8–10].

Важным критерием для выбора оперативного вмешательства является величина расстояния между узловыми образованиями, так как в настоящее время органосохраняющие операции стали широко использоваться в повседневной клинической практике. В связи с этим приобретает большое значение ответ на вопрос: «Какое расстояние между узловыми образованиями позволяет рассматривать процесс как МЦ?»

В литературе используются разные определения для описания МЦРМЖ. Для классификации опухоли как МЦ-формы критериями в некоторых исследованиях являются произвольно выбранная дистанция или локализация в разных квадрантах; в других исследованиях карцинома *in situ* характеризуется как МЦ-форма рака. А. Katz и соавт. определили МЦРМЖ по признаку распределения отдельных опухолевых очагов в разных квадрантах или минимального расстояния между ними не менее 3 см [11].

В настоящее время цифровая маммография (ЦМГ) рассматривается как один из основных методов

диагностики МЦРМЖ [12]. Вместе с тем известно, что в 19–33 % случаев МЦРМЖ не определяется при стандартном рентгенологическом обследовании [13].

В настоящий момент существует немало зарубежных [14] и отечественных [15, 16] сообщений о высокой эффективности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии (КСДМ) в диагностике РМЖ, особенно у пациенток с рентгенологически плотной тканью молочной железы (МЖ). По некоторым данным, КСДМ в этой группе больных обладает более высокой чувствительностью в сравнении с ЦМГ и ультразвуковым исследованием [17–19]. Однако сведения о возможностях применения КСДМ для выявления МЦРМЖ представлены единичными работами [19].

Целью нашего исследования был сравнительный анализ информативности ЦМГ и КСДМ в диагностике МЦРМЖ, а также изучение перспектив применения КСДМ для планирования противоопухолевого лечения.

Материалы и методы

В нашем исследовании мы проспективно сравнили диагностические возможности ЦМГ и КСДМ при выявлении МЦРМЖ. Исследование проводилось с августа 2018 г. по январь 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Было проведено двойное слепое исследование 438 пациенток в возрасте от 21 до 86 лет (средний возраст — 50 ± 11 лет) 2 рентгенологами, имеющими значительный опыт работы в сфере визуализации МЖ. После хирургического лечения у 154 пациенток был гистологически верифицирован рак, у 25 из них подтвержден МЦРМЖ.

Цифровая маммография выполнялась на цифровом маммографе Senographe DS (GE, США), снабженном плоскопанельным детектором. ЦМГ проводилась с компрессией обеих МЖ по стандартной методике в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях.

Полученные изображения были проанализированы и описаны в соответствии с терминологией BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [16]. При установлении BI-RADS категорий 1–3 заключение считалось отрицательным на наличие злокачественного образования, а при постановке категорий 4 и 5 — положительным. МЦРМЖ определялся как 2 и более узловых образования или фокуса, сгруппированных злокачественных кальцинатов, локализованных в более чем 1 квадранте или на расстоянии более 3 см друг от друга.

Контрастная двухэнергетическая спектральная маммография осуществлялась после внутривенного введения йодсодержащих контрастных веществ с расчетом дозы 1,5 мл/кг и скоростью введения 2,5 мл/с, с использованием инжектора, с компрессией обеих МЖ в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях начиная с заинтересованной железы.

«Золотым стандартом» при диагностике МЦРМЖ являлось патоморфологическое заключение. Результат считался истинно положительным, если заключения лучевых методов исследования (в нашем случае ЦМГ и КСДМ) о наличии МЦРМЖ совпадали с патоморфологическими данными. Если МЦРМЖ не был выявлен при лучевых исследованиях и при патоморфологическом исследовании, заключение расценивали как истинно отрицательное. Результат считался ложноположительным, если при патоморфологическом исследовании была диагностирована унифокальная или МФ-форма РМЖ, а при ЦМГ и КСДМ — МЦ-процесс. Если же МЦРМЖ, определяемый при патоморфологическом исследовании, не был выявлен при КСДМ или ЦМГ, заключение расценивали как ложноотрицательное.

Для оценки диагностической информативности изучаемых методов оценивали их чувствительность, специфичность, точность диагностического метода, а также были рассчитаны предсказательная точность положительных и отрицательных результатов.

Результаты

Из 438 обследованных больных у 154 (35 %) женщин при гистологическом исследовании был диагностирован РМЖ, в 25 (16 %) случаях из них выявлен МЦ-процесс.

При ЦМГ МЦРМЖ истинно положительные заключения были в 12 случаях, истинно отрицательные — в 128. Ложноотрицательные результаты получены в 13 случаях, ложноположительные — в 1 случае. Чувствительность, специфичность и точность диагностического метода составили 48,0; 99,2 и 90,9 % соответственно.

При КСДМ истинно положительные случаи МЦРМЖ выявлены у 22 пациенток, истинно отрицательные — у 120, ложноотрицательные — у 3, ложноположительные — у 9.

Показатели информативности ЦМГ и КСДМ представлены в таблице. При КСДМ чувствительность составила 88,0 % и была значительно выше, чем чувствительность ЦМГ — 48,0 % ($p = 0,002$). Также при КСДМ отмечалась более высокая предсказательная точность отрицательных результатов (97,6 %), чем при ЦМГ (90,8 %) ($p = 0,02$) при выявлении МЦРМЖ. Предсказательная точность положительных результатов КСДМ составила 71,0 %, специфичность — 93,0 %, точность — 92,2 %.

При проведении сравнительного анализа показателей информативности КСДМ и ЦМГ 3 случая ложноотрицательных заключений при КСДМ были выявлены у пациенток с выраженным фоновым накоплением на постконтрастных изображениях, за счет того что пациентки находились на гормонозаместительной терапии, тогда как ложноположительные

Показатели информативности КСДМ и ЦМГ в выявлении мультицентричного рака молочной железы ($n = 154$)
Comparison of the diagnostic performance of CESM and DM in detection of multicentric breast cancer ($n = 154$)

Метод исследования Method	Число больных в группах в зависимости от характера заключения Number of patients depending on the type of the medical report				Показатель информативности, % Diagnostic performance, %				
	ИП TP	ЛП FP	ЛО FN	ИО TN	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Точность Accuracy	Прогностическая точность положительных результатов Positive predictive value	Прогностическая точность отрицательных результатов Negative predictive value
КСДМ CESM	22	9	3	120	88,0	93,0	92,2	71,0	97,6
ЦМГ DM	12	1	13	128	48,0	99,2	90,9	92,3	90,8
p					0,0024	0,0099	0,68	0,12	0,021

Примечание. КСДМ — контрастная двухэнергетическая спектральная маммография; ЦМГ — цифровая маммография; ИП — истинно положительный; ЛП — ложноположительный; ЛО — ложноотрицательный; ИО — истинно отрицательный.
Note. CESM — contrast enhanced spectral mammography; DM — digital mammography; TP — true positive; FP — false positive; FN — false negative; TN — true negative.

результаты КСДМ часто отмечались у женщин с несколькими высокоvascularизированными образованиями, часть из которых при гистологической верификации оказались доброкачественным процессом.

Причиной 13 случаев ложноотрицательных заключений ЦМГ была высокая плотность тканей МЖ, которая не позволяла выявить МЦ-процесс (рис. 1, 2).

В 1 случае ложноположительный результат при ЦМГ был получен на фоне выраженного кистозного фиброаденоматоза, когда кисты с густым содержимым и воспалением симулировали злокачественный процесс.

Учитывая различия в характере ложноотрицательных и ложноположительных заключений при КСДМ и ЦМГ, мы видим, что КСДМ повышает выявление МЦРМЖ и увеличивает чувствительность выявления почти в 2 раза — с 48,0 до 88,0 % ($p = 0,002$).

Однако следует отметить, что прогностическая точность положительных результатов при КСДМ оказалась ниже в сравнении с ЦМГ — 71,0 % против 92,3 % ($p = 0,12$) и специфичность у ЦМГ была выше, чем при КСДМ, — 99,2 % против 93,0 % ($p = 0,009$) соответственно, а предсказательная точность положительных результатов достоверно не различалась ($p = 0,12$).

Как было описано ранее, МЦРМЖ чаще не визуализируется при ЦМГ у женщин с С и D типом плотности МЖ. Поэтому мы сравнили диагностические показатели ЦМГ и КСДМ у женщин с А и В типами МЖ (рис. 3) и С и D типами плотности МЖ (рис. 4). Оказалось, что показатели информативности при ЦМГ и КСДМ были сопоставимы у женщин с типами плотности А и В, но у пациенток с С и D типами плотности МЖ КСДМ была более чувствительной при выявлении МЦРМЖ, чем ЦМГ, — 93,8 % против 43,8 % ($p = 0,019$) соответственно.

Обсуждение

У обследованных нами женщин отмечается достаточно высокая частота МЦРМЖ, которая составила 16 %. По данным других авторов [6, 10, 13], частота МЦРМЖ варьирует от 4,4 до 15 % и может достигать 29 % [2].

Маммография является основным методом лучевой визуализации РМЖ. Однако известно, что у женщин с С и D типами плотности МЖ чувствительность метода снижается до 61–67 % [5]. В мировой литературе описано уже немало работ, посвященных сравнению преимуществ и недостатков КСДМ и ЦМГ. Все ранние исследования предполагают, что для плотной ткани МЖ КСДМ является более эффективным методом для выявления РМЖ [18, 20, 21]. Сообщается о более высокой чувствительности и диагностической точности КСДМ по сравнению с ЦМГ. В исследовании К. Ahsberg и соавт., в которое было включено 47 пациенток, оценивались возможности КСДМ в предоперационном стадировании РМЖ [22]. Авторы показали, что в 21 % случаев результаты КСДМ оказали существенное влияние на тактику лечения за счет точной визуализации размеров опухоли, обнаружения контралатерального рака, выявления МФ-и МЦ-процесса.

Целый ряд исследователей указывают на то, что дополнительные опухолевые очаги, выявляемые при КСДМ, могут оказать существенное влияние на стратегию лечения в среднем в 19 % случаев [15, 17, 18, 21].

Важность использования КСДМ для обнаружения МЦ-характера РМЖ была показана в работе Y.C. Cheung и соавт. [23]. У 46 женщин с диагностированным РМЖ исследователи сравнили диагностические возможности ЦМГ, КСДМ и магнитно-резонансной

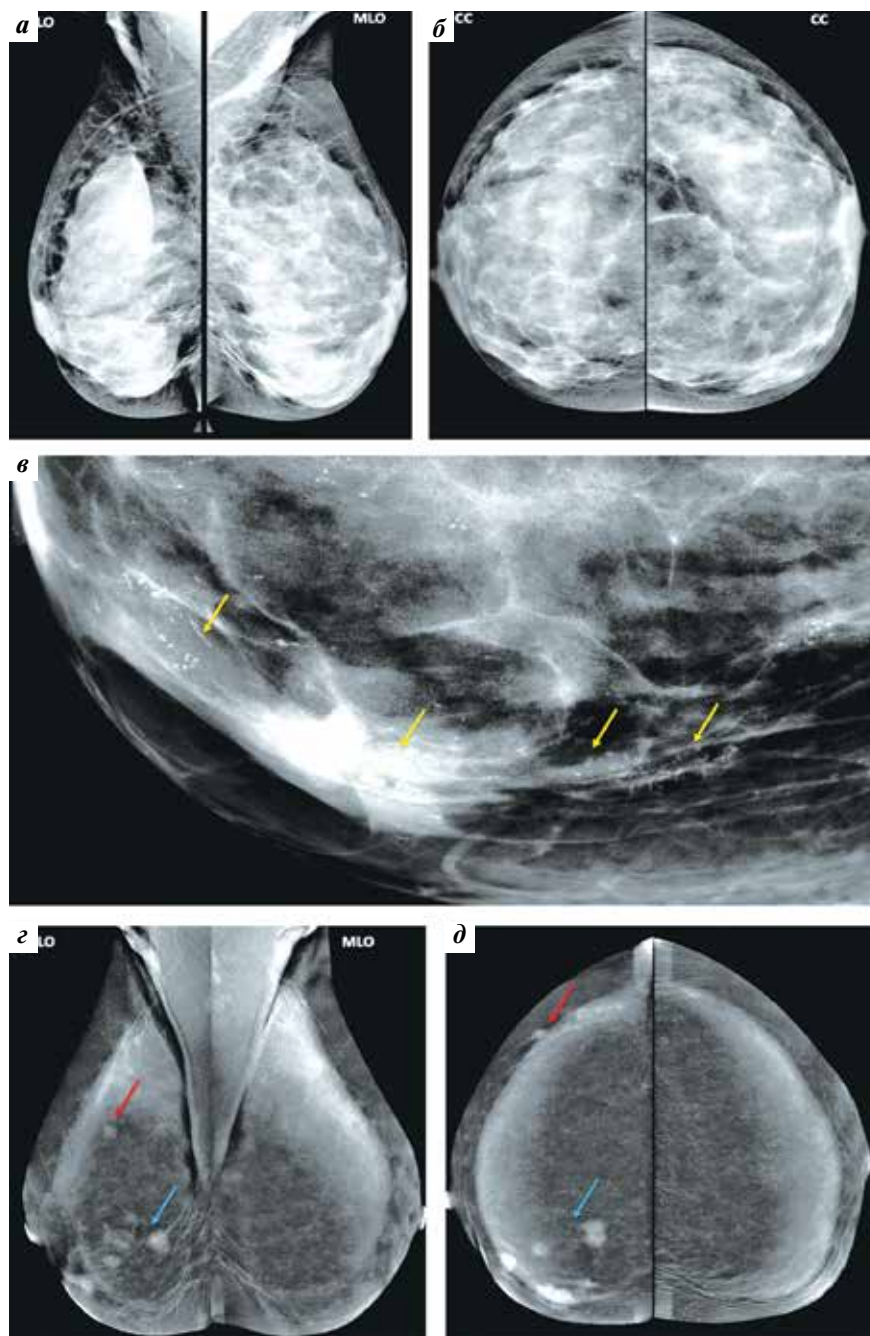


Рис. 1. Маммограммы 38-летней пациентки с пальпируемым безболезненным очагом в нижневнутреннем квадранте правой молочной железы, являющейся носителем мутации гена BRCA1: а – медиолатеральная проекция (MLO); б – краниокаудальная проекция (CC); в – маммограмма с увеличением; г – субтракционное изображение в MLO; д – субтракционное изображение в CC-проекции. На фоне плотной ткани (D тип плотности молочной железы по ACR) на маммограммах в MLO- (а), CC- (б) проекциях и при увеличении (в) в правой железе в нижневнутреннем квадранте по ходу извитых протоков выявляются многочисленные кальцинаты по типу «жемчужного ожерелья» (желтая стрелка), убедительно узловых образований не выявлено. На субтракционных изображениях в MLO- (г) и CC- (д) проекциях в нижневнутреннем квадранте определяется не менее 8 узловых образований с выраженным накоплением контрастного вещества (голубая стрелка), и в верхненаружном квадранте выявляется узловое образование, активно накапливающее контрастное вещество (красная стрелка). Гистологическое заключение: инвазивный протоковый рак (мультицентричный рост)

Fig. 1. Mammograms of a 38-year-old carrier of the BRCA1 mutation with a palpable painless lesion in the lower inner quadrant of the right breast: а – mediolateral oblique projection (MLO); б – craniocaudal projection (CC); в – mammogram with magnification view; г – subtraction image in MLO projection; д – subtraction image in CC projection. On mammograms in MLO (а), CC (б) projections and with magnification view (в) numerous pearl necklace-like calcifications (yellow arrow) are visualized in the lower inner quadrant of the right breast in background of dense tissue (D type of breast density according to ACR) with no masses revealed. On subtraction images in MLO (г) and in CC (д) projections, at least 8 tumors with a pronounced contrast enhancement are identified in the lower inner quadrant (blue arrow) and a tumor is detected in the upper outer quadrant (red arrow). Morphological verification: invasive ductal carcinoma (multicentric growth)

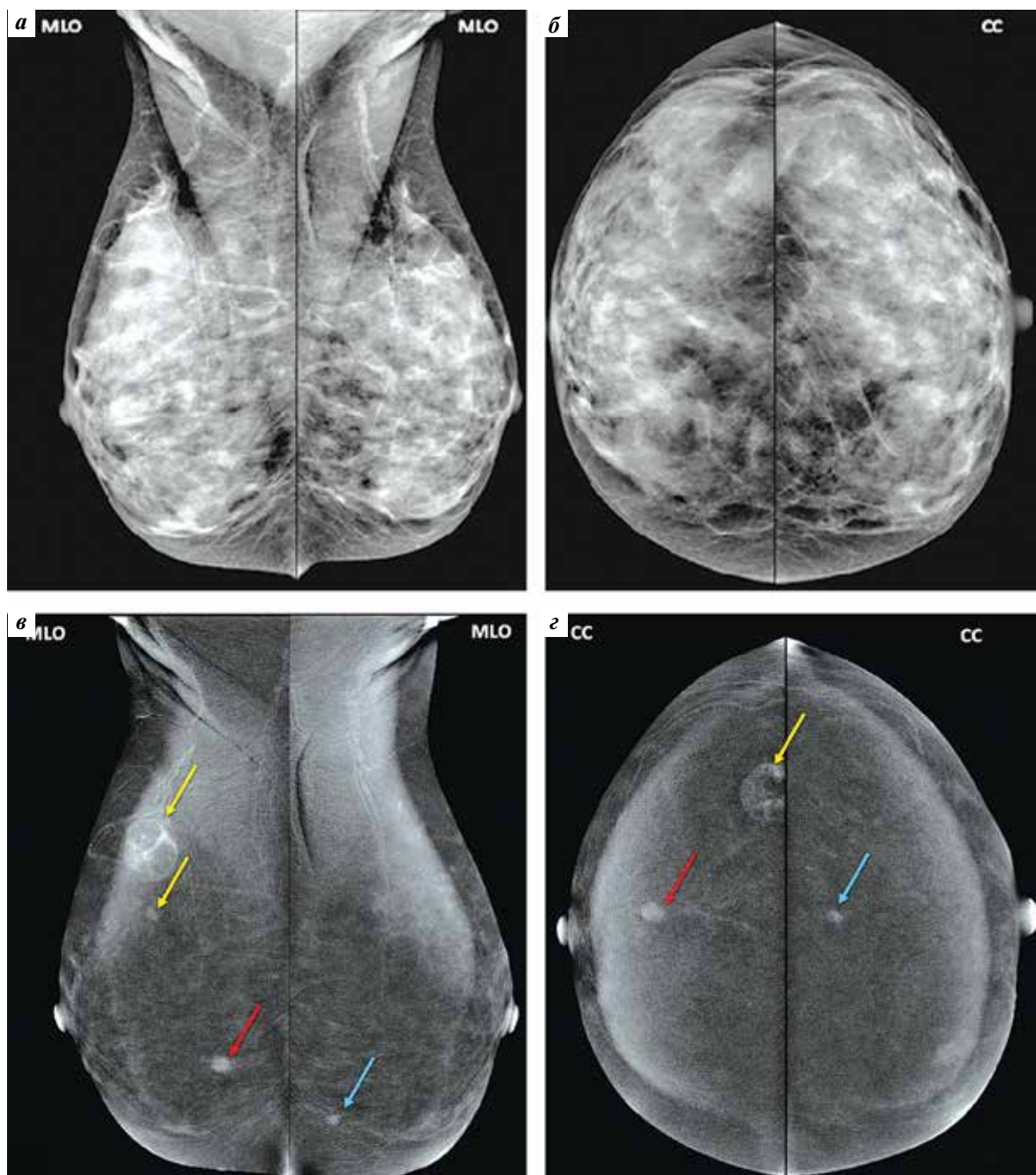


Рис. 2. Маммограммы 36-летней пациентки с пальпируемым болезненным очагом в правой молочной железе, у пациенткиотягощенный наследственный анамнез: а – медиолатеральная проекция (MLO); б – краниокаудальная проекция (CC); в – субтракционное изображение в MLO-проекции; г – субтракционное изображение в CC-проекции. На маммограммах в обеих железах на фоне плотной ткани молочной железы (D тип плотности по ACR) узловые образования не визуализируются. На субтракционных изображениях в MLO- (г) и CC- (д) проекциях в верхненаружном квадранте правой молочной железы определяются 2 узловых образования с накоплением контрастного вещества (желтые стрелки). На границе нижних квадрантов этой железы определяется образование с выраженным накоплением контрастного вещества (красная стрелка). На границе нижних квадрантов левой железы выявляется дополнительный очаг со схожими характеристиками (голубая стрелка). Гистологическое заключение: инвазивный рак молочной железы неспецифического типа с фокусами некроза (мультицентричный рост) в правой железе; инвазивный дольковый рак в левой железе

Fig. 2. Mammograms of a 36-year-old patient with family cancer history who has a palpable painful mass in the right breast: а – mediolateral oblique projection (MLO); б – craniocaudal projection (CC); в – subtraction image in MLO projection; г – subtraction image in the CC projection. On images in MLO (а), CC (б) projections no masses were identified in both glands in the background of dense breast tissue (D type of breast density according to ACR). Two masses with contrast enhancement (yellow arrows) are identified in the upper outer quadrant of the right breast on subtraction images in MLO (в) and in CC (г) projections. A mass with indistinct margins with a pronounced contrast enhancement is visualized (red arrow) on the border of the lower quadrants of the right breast. An additional lesion with similar characteristics is revealed (blue arrow) on the border of the lower quadrants of the left breast. Morphological verification: invasive breast cancer of no specific type with foci of necrosis (multicentric growth) in the right breast (multicentric growth); invasive lobular carcinoma in the left breast

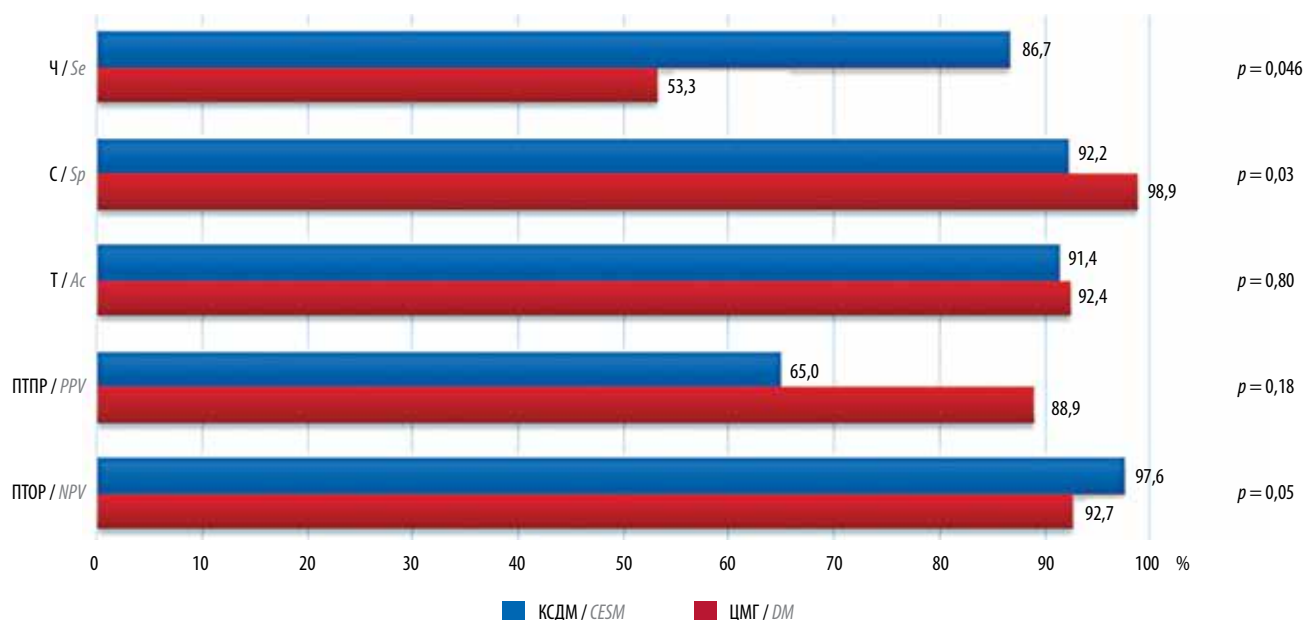


Рис. 3. Эффективность КСДМ и ЦМГ в выявлении мультицентричного рака молочной железы при типе плотности A + B (злокачественные новообразования, n = 49). КСДМ – контрастная двухэнергетическая спектральная маммография; ЦМГ – цифровая маммография; Ч – чувствительность; С – специфичность; Т – точность; ПТПР – предсказательная точность положительных результатов; ПТОР – предсказательная точность отрицательных результатов

Fig. 3. Diagnostic performance of CESM and DM in detecting multicentric breast cancer in types A + B of breast density (malignant tumors, n = 49). CESM – contrast enhanced spectral mammography; DM – digital mammography; Se – sensitivity; Sp – specificity; Ac – accuracy; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value

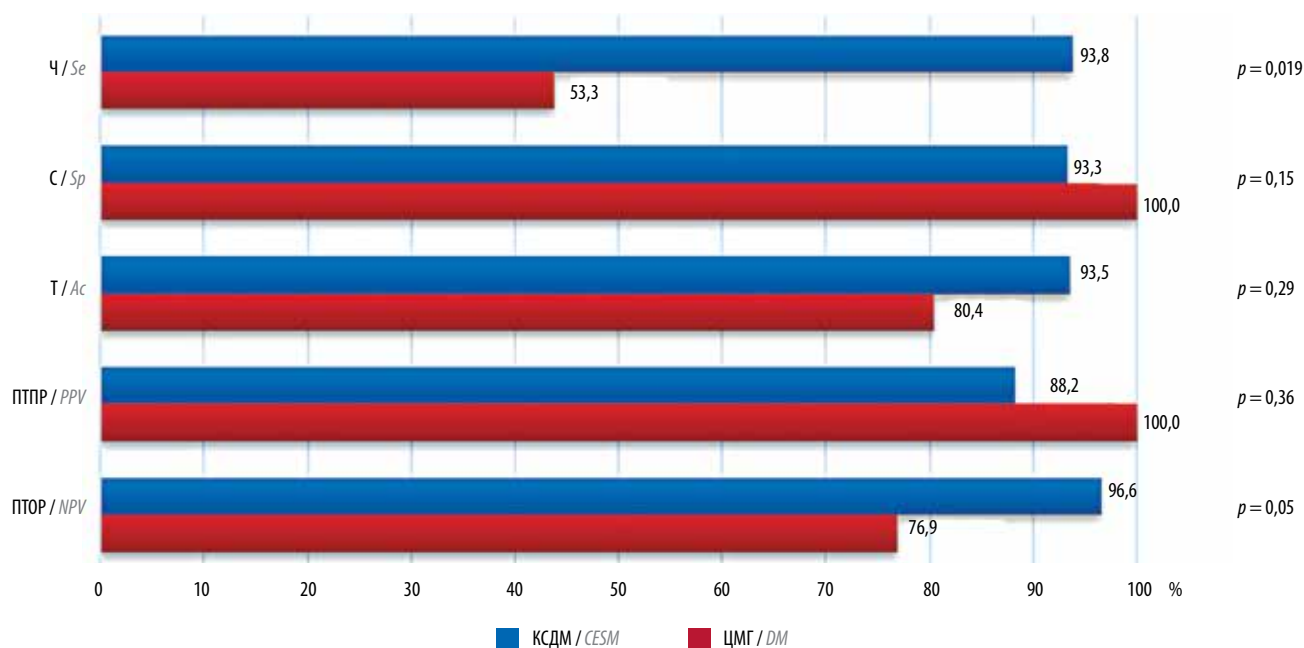


Рис. 4. Эффективность КСДМ и ЦМГ в выявлении мультицентричных форм рака молочной железы при типе плотности C + D (злокачественные новообразования, n = 105). КСДМ – контрастная двухэнергетическая спектральная маммография; ЦМГ – цифровая маммография; Ч – чувствительность; С – специфичность; Т – точность; ПТПР – предсказательная точность положительных результатов; ПТОР – предсказательная точность отрицательных результатов

Fig. 4. Diagnostic performance of CESM and DM in detecting multicentric breast cancer in types C+D of breast density (malignant tumors, n = 105). CESM – contrast enhanced spectral mammography; DM – digital mammography; Se – sensitivity; Sp – specificity; Ac – accuracy; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value

томографии при выявлении очагов и их размеров и сопоставили полученные результаты с гистологическими данными. В результате диагностика МЦРМЖ при магнитно-резонансной томографии и КСДМ оказалась более эффективной (чувствительность 100 %) по сравнению с ЦМГ (чувствительность 14 %). Однако группа пациенток была крайне мала, а число случаев МЦРМЖ в ней составило 7.

В нашем исследовании КСДМ позволила выявить МЦРМЖ в 22 случаях с чувствительностью 88,0 %, тогда как чувствительность ЦМГ оказалась существенно ниже (48,0 %). Наиболее выраженные преимущества КСДМ при диагностике МЦ-процесса установлены у больных с С и D типами плотности МЖ: чувст-

вительность КСДМ у них составила 93,8 %, чувствительность ЦМГ – 43,8 %.

Заключение

Контрастная двухэнергетическая спектральная маммография является эффективным методом диагностики МЦ-процесса: ее чувствительность, специфичность и общая точность составляют 88,0; 93,0 и 92,2 % соответственно.

Чувствительность КСДМ у женщин с С и D типами плотности МЖ при диагностике МЦРМЖ превосходит возможности ЦМГ более чем в 2 раза (93,8 % против 43,8 %, $p = 0,019$) при сопоставимых показателях специфичности (93,3 % против 100 %, $p = 0,15$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Криворотко П.В., Зернов К.Ю., Дашян Г.А. и др. Место и время лучевой терапии у больных раком молочной железы после реконструктивных операций. Злокачественные опухоли 2018;8(3s1):22–6. [Krivorotko P.V., Zernov K.Yu., Dashyan G.A. et al. Place and time of radiation therapy in breast cancer patients after reconstructive surgery. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours 2018;8(3s1):22–6. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-22-26.
2. Cho L.C., Senzer N., Peters G.N. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. Am J Surg 2002;183(6):650–4. DOI: 10.1016/s0002-9610(02)00864-4.
3. Зернов К.Ю., Дашян Г.А., Криворотко П.В. и др. Реконструкция молочной железы и лучевая терапия. Злокачественные опухоли 2017;(1):30–6. [Zernov K.Yu., Dashyan G.A., Krivorotko P.V. et al. Breast reconstruction and radiotherapy. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours 2017;(1):30–6. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-30-36.
4. Черная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI при выявлении минимального рака молочной железы 2017;(63):274–80. [Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Diagnostic accuracy of mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in detection of minimal breast cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2017;(63):274–80. (In Russ.)].
5. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Маммография и маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы. Вопросы онкологии 2017;(63):876–81. [Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the diagnosis of multicentric breast cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2017;(63):876–81. (In Russ.)].
6. Yerushalmi R., Tyldesley S., Woods R. et al. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? Ann Oncol 2012;23(4):876–81. DOI: 10.1093/annonc/mdr326.
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология 2010;11(2):60–5. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer screening. Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology 2010;11(2):60–5. (In Russ.)].
8. Dawson P.J. Bilateral and multifocal breast cancer. Cancer Control J 2003;3(3):1–9.
9. Husemann Y., Geigl J.B., Schubert F. Systemic spread is an early step in breast cancer. Cancer Cell 2008;13(1):58–68.
10. Ataseven B., Lederer B., Blohmer J.U. et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 2015;22(4):1118–27. DOI: 10.1245/s10434-014-4122-7.
11. Katz A., Strom E.A., Buchholz T.A. et al. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(3):735–42. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01500-0.
12. Чёрная А.В., Крживицкий П.И., Бусько Е.А. и др. Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):12–22. [Chernaya A.V., Krzhivitskiy P.I., Busko E.A. et al. The role of digital mammography, scintimammography with ^{99m}Tc -methoxyisobutylisocyanide (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer. Opuholy zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):12–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-12-22.
13. Masannat Y.A., Agrawal A., Maraqa L. et al. Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again? Ann R Coll Surg Engl 2020;102(1):62–6. DOI: 10.1308/rcsann.2019.0109.
14. Bicchieri G., Di Naro F., De Benedetto D. et al. A review of breast imaging for timely diagnosis of disease. Int J Environ Res Public Health 2021;18(11):5509. DOI: 10.3390/ijerph18115509.
15. Чёрная А.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Новые технологии при выявлении рака молочной железы – контрастная двухэнергетическая спектральная маммография. Медицинская визуализация 2019;(2):49–61. [Chernaya A.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. New technologies in breast cancer detection – contrast enhanced dual-energy spectral mammography. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization 2019;(2):49–61. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-2-49-61.
16. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Криворотко П.В. и др. Дифференциальная диагностика патологии молочной железы с помощью типов накопления контрастного препарата при контраст-

- ной спектральной двухэнергетической маммографии. Вопросы онкологии 2020;66(3):252–61. [Ulyanova R.Kh., Chernaya A.V., Krivorotko P.V. et al. Differential diagnostics of breast pathology using contrast enhancement patterns in contrast-enhanced spectral mammography. Voprosy onkologii = Problems in oncology 2020;66(3):252–61. (In Russ.)].
17. Lobbes M.B., Smidt M.L., Houwers J. et al. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. Clin Radiol 2013;68:935. DOI: 10.1016/j.crad.2013.04.009.
 18. Cheung Y.C., Lin Y.C., Wan Y.L. et al. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading. Eur Radiol 2014;24:2394–403. DOI: 10.1007/s00330-014-3271-1.
 19. Coffey K., Sung J., Comstock C. et al. Utility of targeted ultrasound in predicting malignancy among lesions detected on contrast-enhanced digital mammography. AJR Am J Roentgenol 2020. DOI: 10.2214/AJR.20.24368.
 20. Mori M., Akashi-Tanaka S., Suzuki S. et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to conventional full-field digital mammography in a population of women with dense breasts. Breast Cancer 2017;24:104–10.
 21. Fallenberg E.M., Dromain C., Diekmann F. et al. Contrast-enhanced spectral mammography: does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? Breast Cancer Res Treat 2014;146:371–81.
 22. Ahsberg K., Gardfjell A., Nimeus E. et al. Added value of contrast-enhanced mammography (CEM) in staging of malignant breast lesions- a feasibility study. World J Surg Oncol 2020;18(1):100. DOI: 10.1186/s12957-020-01865-0.
 23. Cheung Y.C., Juan Y.H., Lo Y.F. et al. Preoperative assessment of contrast-enhanced spectral mammography of diagnosed breast cancers after sonographic biopsy: Correlation to contrast-enhanced magnetic resonance imaging and 5-year postoperative follow-up. Medicine (Baltimore) 2020;99(5):e19024. DOI: 10.1097/MD.00000000000019024.

Вклад авторов

A.B. Чёрная: написание текста рукописи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;
 P.X. Ульянова, С.Н. Новиков: написание текста рукописи;
 П.В. Криворотко, Е.К. Жильцова: сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;
 В.Ф. Семиглазов, С.С. Багненко, П.И. Крживицкий: консультативная помощь;
 А.С. Артемьева: получение и анализ данных патоморфологического исследования;
 В.В. Данилов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.V. Chyornaya: writing the article, performing data collection, developing the study design;
 R.Kh. Ulyanova, S.N. Novikov: writing the article;
 P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova: performing data collection and developing the study design;
 V.F. Semiglazov, S.S. Bagnenko, P.I. Krzhivitskiy: providing advisory assistance;
 A.S. Artemyeva: collecting and analyzing the results of pathomorphological examination;
 V.V. Danilov: reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>
 П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
 В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
 А.В. Чёрная / A.V. Chyornaya: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>
 П.И. Крживицкий / P.I. Krzhivitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>
 А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
 Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
 С.С. Багненко / S.S. Bagnenko: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>
 P.X. Ульянова / R.Kh. Ulyanova: <https://orcid.org/0000-0001-9007-5900>
 В.В. Данилов / V.V. Danilov: <https://orcid.org/0000-0002-9902-9414>

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.

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

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

Статья поступила: 04.08.2021. **Принята к публикации:** 06.09.2021.

Article submitted: 04.08.2021. **Accepted for publication:** 06.09.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-29-37



Оценка рационального использования цитологического метода при диагностике заболеваний молочных желез с использованием Йокогамской системы

О.Г. Григорук^{1, 2}, В.К. Илинский¹, Т.А. Москвина¹, Л.М. Базулина¹, Е.С. Сигитова¹, А.С. Степанова¹, Т.В. Пономарева¹, Д.А. Цой¹, Т.В. Синкина¹

¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 656038 Барнаул, проспект Ленина, 40

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук cytolakod@rambler.ru

В данной работе проведен ретроспективный анализ использования тонкоигольной аспирационной биопсии молочной железы. Оценены возможности цитологической диагностики согласно Йокогамской системе с характеристиками по категориям C1–C5. Изучены результаты цитологических заключений при заболеваниях молочных желез у 4778 пациентов, обследованных в онкологическом диспансере в течение года. Тонкоигольная аспирационная биопсия молочной железы использована при амбулаторном обследовании пациентов в 89,6 % наблюдений. Наибольшее число пациенток с патологическими изменениями в молочной железе отмечено в категории C2, характеризующей доброкачественные процессы (75,7 % всех исследований). Сложные для цитологического исследования наблюдения, при которых метод не гарантировал точность диагностики, принадлежат категориям C3 и C4 (1,9 % всех исследований). Цитологическое заключение рекомендовало в обязательном порядке использование трепанобиопсии. Злокачественные опухоли определены у 853 (19,9 %) пациентов с указанием гистотипа опухоли. Таким образом, применяемый в составе тройного теста цитологический метод исследования должен оставаться методом выбора при диагностике заболеваний молочной железы на амбулаторном этапе с использованием Йокогамской системы написания заключений по материалу тонкоигольной аспирационной биопсии молочной железы (C1–C5).

Ключевые слова: новообразования молочных желез, цитологическая диагностика, тонкоигольная аспирационная биопсия, Йокогамская система, ретроспективный анализ

Для цитирования: Григорук О.Г., Илинский В.К., Москвина Т.А. и др. Оценка рационального использования цитологического метода при диагностике заболеваний молочных желез с использованием Йокогамской системы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):29–37. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-29-37.

Evaluation of the rational use of the cytological method in the diagnostics of the breast diseases using the Yokohama system

O.G. Grigoruk¹, V.K. Ilinskiy¹, T.A. Moskvina¹, L.M. Bazulina¹, E.S. Sigitova¹, A.S. Stepanova¹, T.V. Ponomareva¹, D.A. Tsoy¹, T.V. Sinkina¹

¹Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy Tract, Barnaul 656045, Russia;

²Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina Prospekt, Barnaul 656038, Russia

Contacts: Olga Grigoryevna Grigoruk cytolakod@rambler.ru

Retrospective analysis of the usage of fine needle aspiration breast cytology has been represented in the present work. The potentialities of cytological diagnostics according to Yokohama system with characteristics of C1–C5 categories were estimated. The results of cytological conclusions of 4778 patients with breast lesions who had been examined in the Altai oncological dispensary during the year were studied. Fine needle aspiration breast cytology was used of outpatients in 89.6 % cases. The largest number of patients with pathological changes in the breast was noted

in category C2 with benign processes (75.7 % of all cases). Difficult cases for cytological study, where the method could not guarantee the accuracy of the diagnosis, belong to the C3 and C4 categories (1.9 % of all cases). The cytological conclusion recommended the compulsory usage of the core biopsy. Malignant tumors were identified in 853 (19.9 %) patients with an indication of the histological type of tumors.

Thus, the cytological technique (as a part of Triple test) should be chosen for outpatients with breast diseases using the Yokohama writing system (C1–C5 categories) of fine needle aspiration cytology.

Key words: breast neoplasms, cytological diagnostics, Fine Needle Aspiration cytology, Yokohama system, retrospective analysis

For citation: Grigoruk O.G., Ilinskiy V.K., Moskvina T.A. et al. Evaluation of the rational use of the cytological method in the diagnostics of the breast diseases using the Yokohama system. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(4):29–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-29-37.

Введение

Цитологический метод диагностики заболевания молочной железы стал активно использоваться в практическом здравоохранении с 40-х годов XX века. Изначально использовали эксфолиативный материал — исследование выделений из сосков. Этот вид цитологического исследования, успешно применяемый и в настоящее время, позволяет дать всестороннюю морфологическую характеристику клеточного состава биоматериала и сформулировать цитологическое заключение. Метод тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) был открыт позднее, однако именно он вышел на первый план в диагностической клинической цитологии последних десятилетий. Считается, что одним из первых успешную аспирацию злокачественных клеток у пациентки, страдающей раком молочной железы, осуществил британский хирург и патологоанатом Джеймс Педжет в 1858 г. [1]. В дальнейшем ТИАБ показала себя технически простым, безопасным и экономически сравнительно выгодным методом морфологического исследования в клинической практике. Наиболее серьезными недостатками ТИАБ остаются получение в ряде случаев малоинформативного материала, а также отсутствие надежных критериев цитологической диагностики некоторых видов рака и пролиферативных поражений молочной железы, что сопряжено с необходимостью обращаться к более сложным инвазивным методам диагностики.

В большинстве стран мира диагностика новообразований молочной железы базируется на так называемом тройном тесте (Triple Test) [2]. Тройной тест — комплекс высокоэффективных и вместе с тем не требующих больших финансовых затрат исследований, применяемых в диагностике пальпируемых опухолей молочной железы. Тройной тест включает клиническое обследование, изучение структуры ткани молочной железы с привлечением маммографии, ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии, а также цитологическое исследование выделений из молочных желез или биоматериала, полученного при ТИАБ. Каждый вид исследования в составе

тройного теста по отдельности имеет диагностическую точность от 70 до 90 %. Совокупная диагностическая точность всех 3 видов исследования достигает 100 %.

Согласно результатам оценки эффективности цитологического метода диагностики новообразований молочной железы, чувствительность метода составляет 80–100 %, специфичность — 99 %, прогностическая ценность положительного теста — 99 %, прогностическая ценность отрицательного теста — 96 %, точность — 98 % [1, 3–7].

В настоящее время разработаны принципы цитологической диагностики заболеваний молочной железы, изучены цитологические картины большинства пролиферативных поражений и опухолей этой локализации, совершенствуются методы получения и обработки цитологического материала. Цитологический метод получил признание как релевантный, высокоинформативный метод морфологической диагностики, а квалифицированное цитологическое заключение позволяет врачу-клиницисту выбрать наиболее адекватную тактику ведения пациентки.

Успех системы Бетесда в цервикальной цитологии (1988, 1991, 2001, 2014) вдохновил экспертные группы, включавшие цитологов, радиологов, хирургов и онкологов, на разработку систем классификации и написания заключения для поражений щитовидной железы (система Бетесда, 2010, 2017), поджелудочной железы (система Папаниколау, 2015), патологии слюнной железы (Миланская система, 2017), уринарной патологии (Парижская система, 2016). Первое сообщение о разработке системы критериев цитологической диагностики патологии молочной железы по материалу ТИАБ было сделано в 2016 г. на Международном конгрессе цитологов в Йокогаме (Япония) [8]. Международной академией цитологии была учреждена группа по исследованию патологии молочной железы, в которую, помимо цитопатологов, вошли другие специалисты по диагностике и лечению заболеваний молочных желез. На основе обзора литературы и экспертных знаний членов группы был подготовлен, а затем представлен профессиональному сообществу проект документов [8, 9].

В 2019 г. на 20-м Международном конгрессе по цитологии в Сиднее была представлена Йокогамская система (IAC Yokohama System) написания заключения по материалу ТИАБ молочной железы.

Основные требования Йокогамской системы к диагностической цитологии предполагают следование единым правилам тонкоигольной пункции с использованием ультразвукового наведения, изготовление цитологических препаратов надлежащего качества, высокий уровень профессиональной компетентности врача-цитолога. Авторы системы ставили перед собой задачи минимизировать ошибки на преаналитическом этапе, стандартизировать терминологию цитологического заключения и разработать общие требования к структуре его написания, категоризировать цитологические заключения и сопроводить их рекомендациями по клиническому ведению.

Йокогамская система написания заключения по материалу ТИАБ молочной железы представляет собой единую многоуровневую систему цитологических заключений и включает 5 диагностических категорий:

- C1. Неинформативный материал;
- C2. Доброкачественный процесс;
- C3. Атипия неясного значения;
- C4. Подозрение на злокачественный процесс;
- C5. Злокачественное новообразование.

В каждой категории определен вероятный риск малигнизации и прописана тактика необходимых диагностических и лечебных мероприятий.

В цитологическом заключении указывается код диагностической категории, который, однако, не может подменять само заключение и его описательную часть. Цитологическое заключение всегда следует соотносить с данными других исследований в составе тройного теста и оценивать комплексно.

Если получен неадекватный материал (C1), то, в зависимости от клинических и рентгенологических данных, может быть рекомендована повторная пункция (в общей сложности до 3 раз). Неудачные с точки зрения получения адекватного клеточного материала последующие пункции пристораживающих в отношении злокачественности данных могут рассматриваться как основание для проведения трепанобиопсии. Риск развития злокачественной опухоли в этой категории составляет от 2,6 до 4,8 % [10, 11].

Вторая категория (C2) – доброкачественные процессы. В этих случаях, если при тройном тесте клинические и лучевые данные соответствуют доброкачественному процессу, биопсия не требуется. При получении неоднозначных клиничко-рентгенологических данных или при подозрении на злокачественное поражение необходимо повторить ТИАБ или прибегнуть к трепанобиопсии. Риск развития злокачественной опухоли в этой категории составляет от 1,4 до 2,3 % [8, 9].

Третья категория (C3) соответствует цитологической картине выраженного пролиферативного процесса, как правило доброкачественного. Часть клеток могут отличаться полиморфизмом, иметь иные признаки атипии. Если клеточные изменения вызваны техническими погрешностями, необходима повторная ТИАБ; если клеточный материал адекватен и характеризуется атипичностью, рекомендуется трепанобиопсия. Риск развития злокачественной опухоли в этой категории составляет от 13 до 15,7 % [9–11].

Применительно к 4-й категории (C4), соответствующей подозрению на злокачественный процесс, трепанобиопсия, с учетом клинических данных и данных лучевых методов диагностики, выступает обязательным назначением. Вероятность злокачественного процесса составляет 84,6–97,1 % [9–11].

Пятая категория (C5) включает злокачественные новообразования. Если данные всех исследований «тройного теста» при комплексной оценке соответствуют злокачественному процессу, проводится трепанобиопсия. Вероятность злокачественного процесса составляет 99–100 % [9–11].

Йокогамская система рекомендует в цитологическом заключении формулировать конкретный диагноз (например, «фиброаденома») или, если установить точный диагноз не представляется возможным, указывать наиболее вероятные нозологические единицы в дифференциально-диагностическом ряду. В конце заключения следует указать код диагностической категории для обеспечения необходимой коммуникации между врачом-цитологом и врачом-клиницистом [9].

Значение и роль ТИАБ в маммологии стали подвергаться ревизии после конференции 1996 г. в Бетесде (США), по итогам которой Национальным институтом рака был принят документ, устанавливающий 5 диагностических категорий цитологического исследования молочной железы [12]. В документе утверждалось, что категории C3 и C4 изучены недостаточно, причем метод ТИАБ рекомендовалось использовать с серьезными ограничениями и только в развивающихся странах.

Однако на протяжении последующих 20 лет цитологический метод, основанный на ТИАБ, продолжал применяться в диагностике заболеваний молочной железы. Появлялись научные публикации, в которых высоко оценивалась клиническая эффективность цитологических исследований, указывалось на их сопоставимость с результатами морфологической диагностики по операционному материалу.

В работах М. Wang и соавт. (2017), А. Van Zante и В.М. Ljung (2016), D.E. Ibikunle и соавт. (2017) на основе сравнительного анализа 2 методов дооперационной морфологической диагностики – ТИАБ и трепанобиопсии – делается вывод о близости показателей их клинической результативности. При равных условиях

трепанобиопсия демонстрирует более высокую чувствительность, чем ТИАБ, специфичность же у этих 2 методов одинакова. Исследования подытоживаются заключением, что не существует доказательств абсолютного превосходства трепанобиопсии над ТИАБ и что методом первого выбора при диагностике новообразований молочной железы следует по-прежнему считать ТИАБ [13–15].

В 2008 г. были опубликованы результаты исследований С. Day и соавт., G. Kosjanc, где отмечалась тенденция к сокращению применения ТИАБ в диагностике поражений молочной железы во многих лечебных учреждениях, что авторы считают не вполне обоснованным. Их выводы состоят в том, что метод ТИАБ весьма эффективен в диагностике клинически доброкачественных пальпируемых образований, а также рецидивирующих карцином молочной железы, и в амбулаторных условиях ему следует отдавать предпочтение [16, 17].

Предпринимались также попытки выявить корреляцию между результатами ТИАБ и гистологического исследования применительно к категориям С3 и С4. Р. Arul и соавт. (2017) провели ретроспективное исследование результатов 728 ТИАБ, где диагностические категории С3 и С4 применялись в 28 и 65 случаях соответственно. При гистологическом исследовании материала, соответствующего категории С3, в 64,3 % случаев диагностированы доброкачественные образования, а в 35,7 % — злокачественные. Параллельным гистологическим исследованием материала, отнесенного к С4, в 13,8 % случаев были установлены доброкачественные новообразования, а в 86,2 % случаев — злокачественные. Авторы пришли к выводу, что существует значимая статистическая разница между количеством диагнозов доброкачественных и злокачественных новообразований в диагностических категориях ТИАБ С3 (64,3 %) и С4 (86,2 %) ($p < 0,001$). В категориях С3 и С4, содержащих рекомендацию к трепанобиопсии, определенные количественные, цитоморфологические и фоновые характеристики материала оказались полезными для прогнозирования риска злокачественной трансформации. Такое прогнозирование может быть клинически значимым фактором при ведении пациенток с патологией молочной железы, соответствующей категории С3 [18].

Стоит отметить работу S.N. Yu и соавт. (2017) по изучению 229 образцов цитологических исследований категории С3, где злокачественное перерождение было подтверждено в 30,1 % образцов. Авторы попытались проанализировать совокупность цитологических и клинических признаков, которые с высокой вероятностью определяли бы злокачественную трансформацию. Цитологические признаки включали низкую долю комплексов эпителиальных клеток и высокую долю единичных клеток ($p = 0,002$), архитектуру в кле-

точных комплексах ($p = 0,034$), наличие внутриклеточного муцина ($p = 0,027$), присутствие клеточных комплексов без миоэпителиальных клеток ($p = 0,048$), уменьшение фрагментов фибромиксоидной стромы ($p = 0,001$), уменьшение количества биполярных ядер ($p = 0,021$) и наличие некроза ($p = 0,023$). Выявление данных признаков авторы считают клинически значимым в отношении прогнозирования риска малигнизации в категории С3 [19].

Остается не до конца проясненным вопрос, существует ли связь диагностической трепанобиопсии с диссеминацией опухолевых клеток, приводящей к местным и/или отдаленным метастазам. Проводились сравнения клинических данных пациенток, диагноз у которых был установлен по ТИАБ за период с 1971 по 1976 г. ($n = 354$), и пациенток, которым диагноз был поставлен с помощью трепанобиопсии за период с 1991 по 1995 г. ($n = 1729$). С учетом отличий в методах лечения, размерах опухоли, плоидности ДНК и возрасте больных за 15-летний период были сформированы 2 группы наблюдения: пациентки после ТИАБ ($n = 181$) и пациентки после трепанобиопсии ($n = 203$). Через 5–15 лет после установления диагноза первичной опухоли у пациенток, подвергшихся трепанобиопсии, наблюдалась значительно более высокая частота отдаленных метастазов, чем у пациенток, подвергшихся ТИАБ [20].

Роль ТИАБ, проводимой под ультразвуковым контролем, при непальпируемых поражениях молочной железы сегодня изучается с точки зрения мультидисциплинарного подхода. В работе J.A. Farras Rosa и соавт. (2017) результаты ТИАБ под контролем ультразвукового метода у 2601 пациентки валидизировались морфологическим исследованием операционного материала, трепанобиопсией или клиническим наблюдением в течение года. Было установлено, что наиболее высокая положительная прогностическая значимость достигнута в категориях ТИАБ С4 и С5 в сочетании с данными визуализации молочной железы (BI-RADS). Наиболее высокая отрицательная прогностическая значимость выявлена в категориях С2, С3 и 4A BI-RADS у пациенток моложе 50 лет. Авторы пришли к выводу, что возраст пациентки и категория поражения BI-RADS — важные факторы, определяющие эффективность цитологического исследования материала ТИАБ, проведенной под контролем ультразвукового метода [21]. В работе S. Agrawal и соавт. (2021) проведена проспективная оценка точности ТИАБ при поражениях молочной железы с использованием Йокогамской системы, в которой авторы показали высокую диагностическую точность для каждой категории BI-RADS [22].

Заслуживает внимания широкий аналитический обзор публикаций, содержащихся в базе данных PubMed, за период с 1 января 1997 г. по 31 декабря 2017 г.

В результате сбора сведений об общем числе случаев и случаев в каждой диагностической категории была сформирована когорта из описаний 33 341 результата ТИАБ молочной железы с последующей оценкой риска малигнизации в каждой категории. Проведенный метаанализ продемонстрировал высокую эффективность цитологического метода диагностики с рекомендацией его использования в рамках Йокогамской системы [23].

Цель работы — изучив возможности написания заключений по материалу ТИАБ молочной железы согласно Йокогамской системе, ретроспективно проанализировать эффективность и значение Йокогамской системы в работе цитологической лаборатории.

Материалы и методы

Изучены данные 4989 пациентов с заболеваниями молочных желез, обследованных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (КГБУЗ АКОД) в течение года.

Большая часть пациентов ($n = 4282$; 89,6 %) проходили обследование в поликлинике с применением тройного теста. Метод ТИАБ использовали при диагностике узловых образований молочных желез. В этой группе присутствовали пациенты ($n = 332$), которые были направлены в поликлинику онкологического диспансера из других лечебно-профилактических учреждений Алтайского края, имея при себе цитологические препараты для пересмотра специалистами из КГБУЗ АКОД (см. таблицу). Части пациентов ($n = 496$; 10,4 %) проведена ТИАБ в отделениях стационара КГБУЗ АКОД с последующим исследованием материала в цитологической лаборатории учреждения.

Для цитологической диагностики использовали материал ТИАБ под ультразвуковым контролем; препараты окрашивали по методу Паппенгейма. Сведения о пациентках были получены из цитологических регистрационных журналов, из медицинских карт и данных канцер-регистра КГБУЗ АКОД, а также из базы данных гистологической лаборатории учреждения. Цитологические заключения по материалу ТИАБ молочной железы ретроспективно нами реклассифицированы в соответствии с диагностическими категориями Йокогамской системы

Результаты

При оценке цитологических заключений ТИАБ молочных желез к 1-й категории (C1) отнесены образцы со скудным клеточным составом: элементы крови, жировые, бесструктурные или белковые массы без клеточных элементов ($n = 105$; 2,5 %) (см. таблицу). Неинформативный материал не позволял высказаться о характере поражения молочной железы. В случаях получения недиагностического материала были проведены повторные цитологические исследования или трепанобиопсии.

Вторая категория (C2) — наиболее распространенная, включает доброкачественные процессы ($n = 3242$; 75,7 %) (см. таблицу). Фиброаденома диагностирована у 508 (11,9 %) пациентов. Как правило, в цитологических препаратах при фиброаденоме клеточный состав обильный. Фон препарата образуют мелкозернистые оксифильные массы с большим количеством мелких, раздельно лежащих, голых округлых и овальных мноморфных ядер миоэпителиальных клеток. Эпителиальный компонент представлен многочисленными обширными структурами из клеток кубического эпителия, тяжами и комплексами, имеющими извитые формы с разветвленными краями (рис. 1). Цитологическая картина, как правило, не создает диагностических трудностей. В цитологическом заключении указывается, что пунктат получен из участка фиброаденомы или что данные клеточные элементы характерны для фиброаденомы (см. таблицу).

В 25 (0,6 %) случаях требовалось дифференцировать фиброаденому и доброкачественный вариант филлоидной опухоли. В цитологическом заключении констатировали наличие доброкачественного новообразования и указывали оба возможных варианта. Для филлоидной опухоли более характерны массивные участки оформленных оксифильных межтучных масс и скопления эпителиальных клеток с ядерным полиморфизмом. Филлоидная опухоль может представлять серьезные трудности для цитологической диагностики, ее необходимо дифференцировать не только с фиброаденомой, но и с высокодифференцированной карциномой.

Фиброзно-кистозная болезнь установлена у 1353 (31,6 %) пациентов (см. таблицу). В препаратах присутствовали участки белковых масс, макрофаги, скопления клеток пролиферирующего эпителия молочной

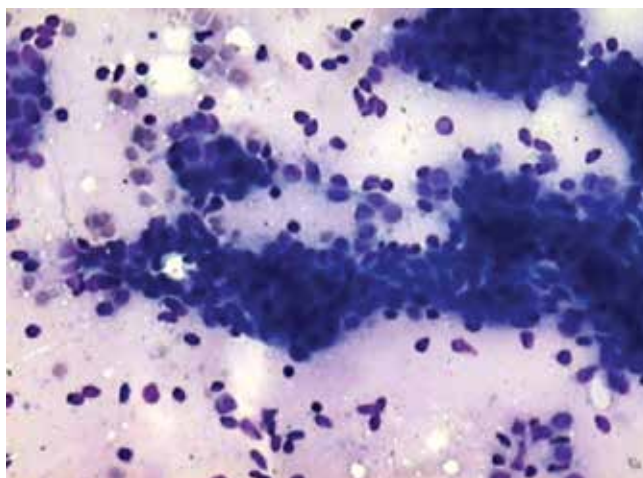


Рис. 1. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы фиброаденомы. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 200$

Fig. 1. Cytological smear of breast puncture specimen. Cells of fibroadenoma. Papanicolaou staining, $\times 200$

Характеристика пациентов, обследованных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение года при заболеваниях молочных желез с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии в соответствии с Йогогамской системой

Characteristics of patients with breast diseases examined in Altai Regional Oncology Dispensary using fine needle aspiration biopsy (Yokohama reporting system) during a year

Категория Category	Цитологическое заключение Cytological report	Цитологические исследования материала при обследовании в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», <i>n</i> Cytological examinations performed at Altai Regional Oncology Dispensary, <i>n</i>	Цитологические исследования материала, поступившего из других лечебно-профилактических учреждений Алтайского края, <i>n</i> Cytological examinations performed at other healthcare institutions of Altai region, <i>n</i>	Общее количество исследований, <i>n</i> Total number of examinations, <i>n</i>	Доля, % Proportion, %
C1	Неинформативный материал Insufficient material	91	14	105	2,5
C2	Доброкачественный процесс: Benign tumor:	3162	80	3242	75,7
	фиброаденома fibroadenoma	477	31	508	11,9
	дифференцируем фиброаденому и доброкачественную филодную опухоль differentiating between fibroadenoma and benign phyllodes tumor	14	11	25	0,6
	фиброзно-кистозная болезнь fibrocystic disease	1328	25	353	31,6
	воспалительные процессы inflammatory process	160	6	66	3,9
	олеогранулема oleogranuloma	18	2	20	0,5
	описание клеточного состава без заключения description of cells with no conclusion	1165	5	1170	27,3
C3	Атипия неясного значения Atypia of undetermined significance	54	2	56	1,3
C4	Подозрение на злокачественный процесс Suspected malignancy	17	9	26	0,6
C5	Злокачественное новообразование: Malignant tumor:	626	227	853	19,9
	неспецифицированная карцинома unspecified carcinoma	561	209	770	18,0
	дольковая карцинома lobular carcinoma	43	8	51	1,2
	муцинозная карцинома mucinous carcinoma	14	5	19	0,4
	тубулярная карцинома tubular carcinoma	2	1	3	0,1
	карцинома Педжета Paget's carcinoma	3	1	4	0,1
	саркома и злокачественная филодная опухоль sarcoma and malignant phyllodes tumor	3	2	5	0,1
	меланома melanoma	0	1	1	0
Всего Total		3950	332	4282	100

железы. В отличие от фиброаденомы, при фиброзно-кистозной болезни менее выражен стромальный компонент, значительна доля бесклеточного белкового компонента, а группы эпителиальных клеток не формируют извилистых структур с просветами в виде

«окон». Часть цитологических заключений носили описательный характер ($n = 1170$; 27,3 %) без формулировки диагноза, причем доброкачественность изменений при цитологическом исследовании не вызывала сомнений.

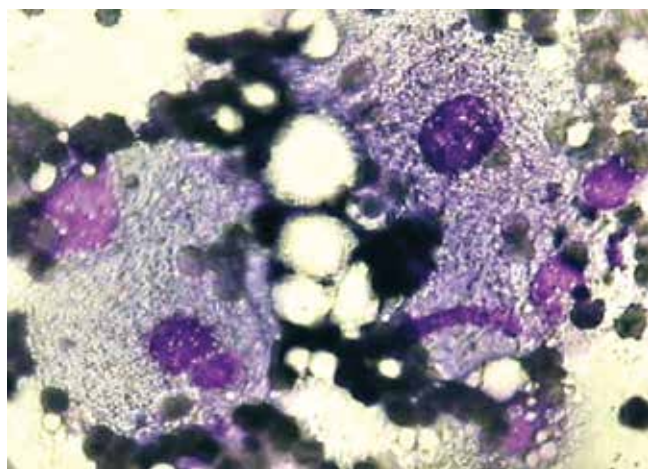


Рис. 2. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Ксантомные клетки, характерные для олеогранулемы. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 2. Cytological smear of breast puncture specimen. Xanthoma cells typical of oleogranuloma. Papanicolaou staining, $\times 1000$

Воспалительные процессы диагностированы в 166 (3,9 %) случаях (см. таблицу). В препаратах преобладали гранулоциты, участки детритных масс, клетки эпителия зачастую отсутствовали. При хроническом воспалении в материале наблюдали гистиоцитоидные и фибробластоподобные элементы. Эпителиальные клетки нередко были подвержены дистрофическим изменениям, отличались умеренным ядерным и клеточным полиморфизмом.

В 20 (0,5 %) случаях была диагностирована олеогранулема, развившаяся чаще всего после травмы или в послеоперационном рубце. При олеогранулеме прозрачно-голубоватые некротические жировые массы и ксантомные макрофаги образуют характерную цитологическую картину, позволяющую дать правильное заключение (рис. 2).

Третья категория (C3) включает 56 (1,3 %) случаев, соответствующих цитологической картине выраженной пролиферации клеток эпителия с признаками ядерного полиморфизма. Доброкачественное поражение в этой группе окончательно диагностировано у 54 пациентов. В цитологическом описании отмечались признаки клеточной атипии, а заключение содержало рекомендацию проведения трепанобиопсии.

При реклассификации цитологических заключений, отнесенных к 4-й категории (C4), в 26 (0,6 %) случаях клеточный состав был подозрителен в отношении принадлежности к злокачественной опухоли (см. таблицу). В половине образцов крупные опухолевые клетки с явными признаками малигнизации были столь малочисленными, что высказаться о характере процесса в утвердительной форме не представлялось возможным. В другой половине образцов клеточность была достаточной для интерпретации, однако признаки анаплазии были неубедительными или «стертыми»

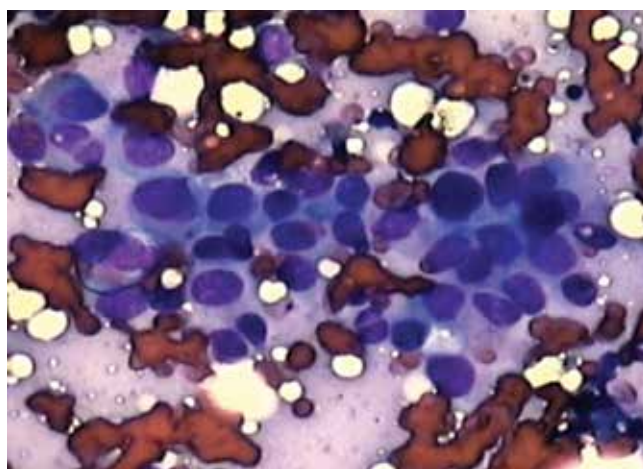


Рис. 3. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы неспецифицированной карциномы. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

Fig. 3. Cytological smear of breast puncture specimen. Cells of unspecified carcinoma. Papanicolaou staining, $\times 400$

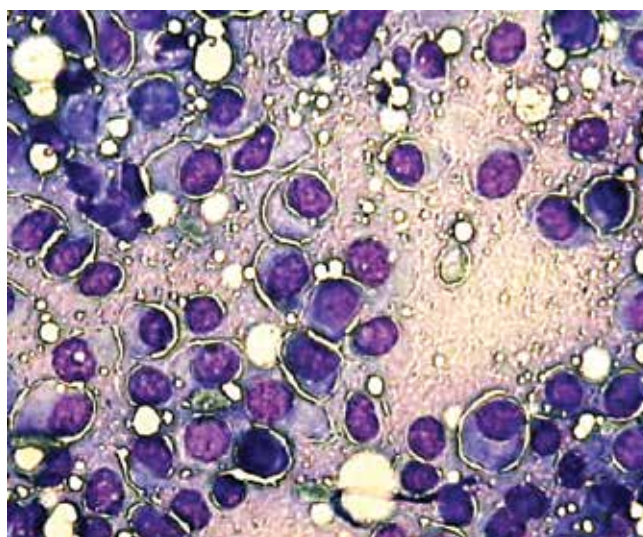


Рис. 4. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы дольковой карциномы. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

Fig. 4. Cytological smear of breast puncture specimen. Cells of lobular carcinoma. Papanicolaou staining, $\times 400$

дистрофией, вследствие чего цитологическое заключение было сделано в форме предположения. При последующих трепанобиопсиях во всех случаях было диагностировано злокачественное новообразование.

К 5-й категории (C5) были отнесены цитологические заключения о наличии злокачественной опухоли у 853 (19,9 %) больных (2 из них мужского пола). Неспецифицированная карцинома диагностирована в 775 наблюдениях (см. таблицу) (рис. 3), дольковая карцинома — в 51 (рис. 4), муцинозная и тубулярная карциномы (рис. 5) — у 19 и 3 женщин соответственно. Неэпителиальные злокачественные новообразования

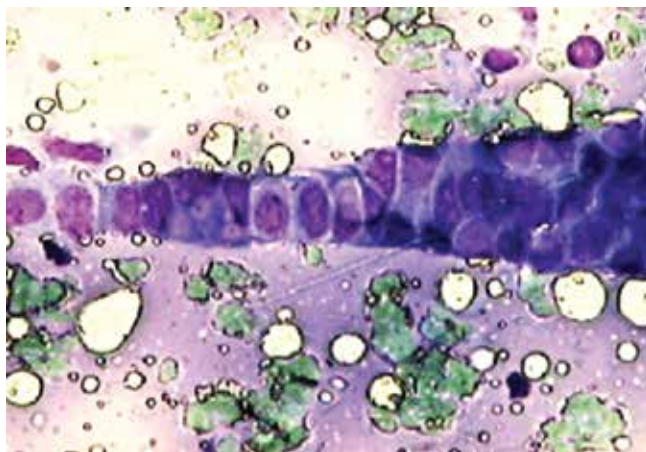


Рис. 5. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Тубулярная структура клеток карциномы. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

Fig. 5. Cytological smear of breast puncture specimen. Tubular structure of carcinoma cells. Papanheim staining, $\times 400$

были выявлены в 6 наблюдениях, 5 из которых пришлось на саркому и злокачественную филлодную опухоль, и 1 — на метастаз меланомы.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что цитологический метод, дополненный Йокогамской системой написания заключения по материалу ТИАБ молочной железы, занимает важное место в диагностике и лечении заболеваний молочной железы. Вместе с тем применяемый высококвалифицированным врачом-цитологом и в составе тройного теста цитологический метод позволяет сузить спектр показаний для назначения биопсии толстой иглой. При условии

совпадения данных всех диагностических исследований в рамках тройного теста, свидетельствующих о доброкачественном характере поражения, трепанобиопсия не рекомендуется. В соответствии с Йокогамской системой абсолютные показания к трепанобиопсии содержат только категории C4 и C5, также биопсия толстой иглой может быть назначена при наличии клинических/лучевых данных, указывающих на возможную малигнизацию. Под эти категории подпадают 1,9 % всех пациенток, которым назначается ТИАБ молочной железы. Нет оснований прибегать к трепанобиопсии и в тех случаях, когда цитологическое заключение свидетельствует о неинформативности пробы (C1), а признаки атипии при визуализации отсутствуют; в таких случаях рекомендуется повторить попытку получения адекватного материала ТИАБ.

Таким образом, трепанобиопсию и ТИАБ следует рассматривать не как исключаяющие друг друга, а как взаимодополняющие методы, обоснованное и взвешенное применение которых дает эффект возрастания точности диагностики, позволяет избежать неоправданных временных и финансовых затрат. Существенно, что опора в диагностическом процессе на ТИАБ позволяет в течение суток в амбулаторных условиях исключить злокачественный процесс в молочной железе и, избавив пациентку от чрезмерного инвазивного вмешательства, максимально быстро перенаправить ее в лечебное учреждение общего профиля.

Представляется несомненным, что применяемый в составе тройного теста цитологический метод исследования должен оставаться методом выбора при диагностике заболеваний молочной железы на амбулаторном этапе с использованием Йокогамской системы написания заключений по материалу ТИАБ (C1–C5).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Али С.З., Парвани А.В. Цитология молочной железы. Пер. с англ. под ред. Т.А. Магасъ. М.: Практическая медицина, 2020. 176 с. [Ali S.Z., Parwani A.V. Breast Cytopathology. Transl. from Eng. by T.A. Magas. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2020. 176 p. (In Russ.)].
2. Irwig L., Macaskill P., Houssami N. Evidence related to the investigation of breast symptoms; the triple test. Breast 2002;11:215–20.
3. Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Беляева Р.П. и др. Оценка реальной эффективности цитологического метода в диагностике заболеваний молочной железы на примере работы цитологической лаборатории ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер за 2004 г. Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы II Международной ежегодной конференции. СПб., 2005. С. 112, 113. [Grigoruk O.G., Lazarev A.F., Belyaeva R.P. et al. Evaluation of the real effectiveness of the cytological method in the diagnostics of breast diseases on the example of the work of the cytological laboratory "Altai Regional Oncological Dispensary", 2004. Problems of diagnostics and treatment of breast cancer: materials of the II International Annual Conf. Saint Petersburg, 2005. Pp. 112, 113. (In Russ.)].
4. Владимирова А.В., Новик В.И., Красильникова Л.А. и др. Оценка эффективности цитологического метода диагностики опухолей молочной железы. Вопросы онкологии 2015;61(4):614–8. [Vladimirova A.V., Novik V.I., Krasilnikova L.A. et al. Efficiency of cytological examination in the diagnosis of breast tumors. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2015;61(4):614–8. (In Russ.)].
5. Mišković J., Zorić A., Radić Mišković H., Šoljić V. Diagnostic value of fine needle aspiration cytology for breast tumors. Acta Clin Croat 2016;55(4):625–8. DOI: 10.20471/acc.2016.55.04.13.
6. Tanzila S., Sana Ullah K., Naveed I. et al. Cloud-based decision support system for the detection and classification of malignant cells in breast cancer using breast cytology images. Microsc Res Tech 2019;82(6):775–85. DOI: 10.1002/jemt.23222.
7. Delalogue S., Bonastre J., Borget I. et al. The challenge of rapid diagnosis in oncology: diagnostic accuracy and cost analysis of a large-scale one-stop breast clinic. Eur J Cancer 2016;66:131–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.06.021.

8. Field A.S., Vielh P., Schmitt F. IAC Standardized Reporting of Breast FNA Biopsy Cytology. *Acta Cytol* 2017;61:3–6. DOI: 10.1159/000450880.
9. Field A.S., Raymond W.A., Rickard M. et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for reporting breast fine needle aspiration biopsy cytopathology. *Acta Cytol* 2019;63:257–73. DOI: 10.1159/000499509.
10. Montezuma D., Malheiros D., Schmitt F. Breast FNAB cytology using the newly proposed IAC Yokohama System for Reporting Breast Cytopathology: The experience of a single institution. *Acta Cytol* 2019. DOI: 10.1159/000492638.
11. Wong S., Rickard M., Earls P. et al. The IAC Yokohama System for reporting breast FNAB cytology: a single institutional retrospective study of the application of the system and the impact of ROSE. *Acta Cytol* 2019. DOI: 10.1159/0005001991.
12. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of Breast Workshop Subcommittees. *Diagn Cytopathol* 1997;16(4):295–311.
13. Wang M., He X., Chang Y. et al. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017;31:157–66. DOI: 10.1016/j.breast.2016.11.009.
14. Van Zante A., Ljung B.M. Fine-needle aspiration versus core needle biopsy: reconsidering the evidence of superiority. *Cancer Cytopathol* 2016;124(12):853–6. DOI: 10.1002/cncy.21788.
15. Ibikunle D.E., Omotayo J.A., Ariyibi O.O. Fine needle aspiration cytology of breast lumps with histopathologic correlation in Owo, Ondo State, Nigeria: a five-year review. *Ghana Med J* 2017;51(1):1–5. DOI: 10.4314/gmj.v51i1.1.
16. Day C., Moatamed N., Fimbres A.M. et al. A retrospective study of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration for breast lesions and implications for future use. *Diagn Cytopathol* 2008;36(12):855–60. DOI: 10.1002/dc.20933.
17. Kocjan G. Needle aspiration cytology of the breast: current perspective on the role in diagnosis and management. *Acta Med Croatica* 2008; 62(4):391–401.
18. Arul P., Masilamani S., Akshatha C. Fine needle aspiration cytology of atypical (C3) and suspicious (C4) categories in the breast and its histopathologic correlation. *J Cytol* 2016;33(2):76–9. DOI: 10.4103/0970-9371.182522.
19. Yu S.N., Li J., Wong S.I. et al. Atypical aspirates of the breast: a dilemma in current cytology practice. *J Clin Pathol* 2017;70(12):1024–32. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204138.
20. Sennerstam R.B., Franzén B.S., Wiksell H.O., Auer G.U. Core-needle biopsy of breast cancer is associated with a higher rate of distant metastases 5 to 15 years after diagnosis than FNA biopsy. *Cancer Cytopathol* 2017;125(10):748–56. DOI: 10.1002/cncy.21909.
21. Farras Roca J.A., Tardivon A., Thibault F. et al. Diagnostic performance of ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions in a multidisciplinary setting: The Institut Curie's Experience. *Am J Clin Pathol* 2017;147(6):571–9. DOI: 10.1093/ajcp/axq009.
22. Agrawal S., Anthony M.L., Paul P. et al. Prospective evaluation of accuracy of fine-needle aspiration biopsy for breast lesions using the International Academy of Cytology Yokohama System for reporting breast cytopathology. *Diagn Cytopathol* 2021; 49(7):805–10. DOI: 10.1002/dc.24743.
23. Hoda R.S., Brachtel E.F. International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology: A review of predictive values and risks of malignancy. *Acta Cytol* 2019;63(4):292–301. DOI: 10.1159/000500704.

Вклад авторов

О.Г. Григорук: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление таблицы, консультативная помощь;

В.К. Илинский, Д.А. Цой: редактирование текста;

Т.А. Москвина: информационный обзор литературы по данной теме;

Л.М. Базулина: перевод используемой литературы на русский язык, написание резюме на русском и английском языках;

Е.С. Сигитова, А.С. Степанова, Т.В. Пономарева: работа с канцер-регистром и медицинскими картами;

Т.В. Синкина: анализ данных о пациентах при амбулаторном обследовании.

Authors' contributions

O.G. Grigoruk: developing the research concept and study design, performing data analysis, writing the article, preparing the table, providing advisory assistance;

V.K. Ilinskiy, D.A. Tsoy: editing the article;

T.A. Moskvina: reviewing relevant literature;

L.M. Bazulina: translating relevant literature into Russian, writing the abstract in Russian and English;

E.S. Sigitova, A.S. Stepanova, T.V. Ponomareva: work with cancer register and medical records;

T.V. Sinkina: analyzing data on patients obtained at their outpatient examination.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 25.06.2021. **Принята к публикации:** 20.09.2021.

Article submitted: 25.06.2021. **Accepted for publication:** 20.09.2021.



Клинико-морфологические аспекты эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы

Д.А. Морозов¹, И.В. Колядина^{1, 2}, И.В. Поддубная¹, И.П. Ганышина³, С.В. Хохлова²,
В.В. Кометова², В.В. Родионов²

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

Введение. Роль неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) при люминальном HER2-отрицательном раке молочной железы (РМЖ) остается весьма дискуссионной ввиду отсутствия надежных факторов-предикторов эффективности лекарственной терапии.

Цель исследования – оценка эффективности НАХТ у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным РМЖ и сопоставление современных систем оценки патоморфологического ответа.

Материалы и методы. Оценен ответ опухоли на современные режимы НАХТ у 64 больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным РМЖ II–III стадий. Медиана возраста женщин составила 46,5 (31–76) года, первично-операбельные стадии заболевания (сT1–3N0–1) имели 76,6 % пациенток, местно-распространенный РМЖ (сT4, сN2–3) – 23,4 % пациенток. Характеристика РМЖ до начала НАХТ была следующей: инвазивный протоковый рак (76,6 %), степень злокачественности G₂ и G₃ отмечена в 54,7 и 45,3 % случаев соответственно. Уровень Ki-67 был от 20 до 98 %, медиана – 45 %. Уровень экспрессии ER был низким (1–10 %, ERlow) у 12,5 % пациенток и >10 % в 87,5 % случаев. Статус HER2 соответствовал 0, 1+ и 2+ при отсутствии амплификации гена у 50,0; 35,9 и 14,1 % больных соответственно. Уровень TILs <10 %, 10–20 % и >20 % был в 71,4; 10,7 и 17,9 % случаев соответственно. После проведения НАХТ с включением антрациклинов и таксанов ± препараты платины (у больных с BRCA-мутациями) пациенткам выполнена радикальная операция (мастэктомия или органосохраняющая) с оценкой ответа опухоли на НАХТ.

Результаты. Полный патоморфологический ответ (pCR) на лечение имели 15,6 % больных, что соответствовало классу RCB-0 и патоморфологической стадии ypT0N0. Остаточная опухолевая нагрузка при неполном ответе была весьма существенна – класс RCB-I отмечен всего у 7,8 %, а RCB-II и RCB-III – у 39,1 и 37,5 % пациенток соответственно. Увеличение размера остаточной опухоли и числа пораженных лимфатических узлов ассоциировалось с увеличением класса RCB. Факторами – предикторами достижения pCR при люминальном HER2-отрицательном раке были степень злокачественности G₃, редкие гистологические формы РМЖ (медуллярный, метапластический), TILs ≥30 %, экспрессия ERlow и статус HER2 0.

Заключение. Оценка Ki-67, степени злокачественности опухоли, уровня ER и HER2, а также TILs до начала НАХТ поможет выделить группу высокой чувствительности к цитостатической терапии и оптимизировать лечебную стратегию при агрессивном люминальном HER2-отрицательном РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный HER2-отрицательный подтип, факторы-предикторы достижения pCR, остаточная патоморфологическая стадия ypTN, остаточная опухолевая нагрузка по системе RCB, TILs, ERlow опухоли, HERlow экспрессия

Для цитирования: Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В. и др. Клинико-морфологические аспекты эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):38–47. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-38-47.

Clinical and morphological aspects of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with aggressive luminal HER2-negative breast cancer

D.A. Morozov¹, I.V. Kolyadina^{1, 2}, I.V. Poddubnaya¹, I.P. Ganshina³, S.V. Khokhlova², V.V. Kometova², V.V. Rodionov²

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

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

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Irina Vladimirovna Kolyadina irinakolyadina@yandex.com

Background. The role of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in luminal HER2-negative breast cancer (BC) remains highly controversial due to the lack of reliable predictors of drug therapy efficacy.

Objective: to evaluate the effectiveness of NACT in patients with aggressive luminal HER2-negative BC and to compare modern systems for assessing the pathomorphological response.

Materials and methods. The tumor response to NACT regimens was assessed in 64 patients with aggressive luminal HER2-negative BC stage II–III. The median age of women was 46.5 years (range 31–76 years), 76.6 % had primary operable stages (cT1–3N0–1), locally advanced BC (cT4, cN2–3) – 23.4 % patients. The characteristics of BC were as follows: invasive ductal carcinoma (76.6 %), grade G₂ and G₃–54.7 % and 45.3 %, Ki-67 ranged from 20 % to 98 %, median 45 %. The ER expression level was low (1–10 %, ERlow) in 12.5 % and was more than 10 % in 87.5 % of cases. HER2 status corresponded to 0, 1+ and 2+ in the absence of gene amplification – in 50.0 %, 35.9 % and 14.1 % of patients, respectively. The rate of TILs <10 %, 10–20 % and >20 % was in 71.4 %, 10.7 % and 17.9 % of cases. After NACT with the inclusion of anthracyclines and taxanes ± platinum combinations (in BRCA mutated status), the patients underwent radical surgery (mastectomy or breast-conserving surgery) with an assessment of the pathological response.

Results. 15.6 % of patients had a complete pathomorphological response (pCR) to treatment, which corresponded to the RCB-0 class and the pathomorphological stage ypT0N0. Residual tumor load with incomplete response was very significant – class RCB-I was noted in only 7.8 %, and RCB-II and RCB-III – in 39.1 % and 37.5 %, respectively. An increase in the size of the residual tumor and the number of affected lymph nodes were associated with an increase in the RCB class. Predictors of pCR achievement in luminal HER2-negative cancer were: grade G₃, rare histological forms of BC (medullary, metaplastic), rate of TILs ≥30 %, low ER expression, and HER2 0 status.

Conclusion. Assessment of Ki-67, tumor grade, ER and HER2 rate, and TILs before starting NACT will help identify a group of high sensitivity to chemotherapy and optimize the treatment strategy in aggressive luminal HER2-negative BC.

Key words: breast cancer, luminal HER2-negative subtype, predictor factors for reaching pCR, residual pathomorphological stage of ypTN, residual tumor burden according to the RCB system, TILs, ERlow tumor expression, HER low tumor expression

For citation: Morozov D.A., Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. et al. Clinical and morphological aspects of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with aggressive luminal HER2-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(4):38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-38-47.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является социально значимой актуальной онкопатологией у российских женщин, для которой отмечается неуклонный рост заболеваемости во всем мире [1, 2]. Активное внедрение предоперационной (неоадьювантной) лекарственной терапии коснулось не только местно-распространенного РМЖ, но и первично-операбельных стадий заболевания. Выполнение стартового лекарственного этапа позволяет сократить размеры первичной опухоли и регионарных метастазов, что у пациенток с местно-распространенным РМЖ позволяет достичь операбельного статуса и выполнить радикальную операцию 2-м этапом, а для пациенток с II стадией – редуциро-

вать объем локорегионарного лечения. Мониторинг опухоли в процессе неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) и анализ патоморфологических данных позволяют оценить эффективность выбранного режима лечения у каждой пациентки, а в случае наличия остаточной опухоли – оптимизировать дальнейший адьювантный алгоритм [3–6].

Для больных с трижды отрицательным и HER2+ подтипом РМЖ проведение НАХТ стало рутинной опцией во всем мире, начиная с II стадии заболевания (≥T2 и/или N+ статус), в то время как при люминальном HER2-отрицательном раке мнения относительно необходимости проведения первичного лекарственного этапа у всех больных весьма разнятся [7–11].

С одной стороны, это связано с достаточно гетерогенной популяцией люминального HER2-отрицательного РМЖ, которая включает как индолентные карциномы люминального А подтипа, характеризующиеся низким пролиферативным потенциалом и высоким ответом на эндокринотерапию, так и высокоагрессивные опухоли с люминальным В подтипом, для которого роль цитостатического лечения существенна. С другой стороны, HR+ HER2-отрицательный РМЖ характеризуется низкой частотой достижения полного патоморфологического ответа (pCR) на НАХТ и отсутствием трансляции в выигрыш в выживаемости при достижении pCR для всех больных [12–14]. Так, по данным метаанализа CTNeoBC, представленного FDA в 2013 г. с включением данных 12 крупных рандомизированных исследований, посвященных НАХТ, частота достижения pCR при люминальном HER2-отрицательном раке была весьма низка – всего 7 % при люминальном РМЖ со степенью злокачественности G_{1-2} и 16 % при люминальном В подтипе со степенью злокачественности G_3 . Более того, достижение полного регресса достоверно снижало риск рецидива и смерти на 73 % и являлось суррогатным предиктором благоприятного прогноза заболевания только при агрессивном низкодифференцированном HR+ HER2-отрицательном раке, в то время как у больных с люминальными карциномами со степенью злокачественности G_{1-2} аналогичного выигрыша не отмечено [14]. Выделение факторов – предикторов высокой эффективности НАХТ для больных с люминальным HER2-отрицательным РМЖ является весьма востребованным для оптимизации лечения раннего РМЖ, а сопоставление различных систем оценки патоморфологического регресса опухоли в рутинной практике – весьма актуальным, что и послужило основанием для проведения данного клинического исследования.

Цель исследования – оценка эффективности НАХТ у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным РМЖ.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включено 64 пациентки с HR+ HER2-отрицательным подтипом РМЖ II–III стадии, которые получали комплексное лечение (НАХТ, радикальную операцию, адъювантную эндокринотерапию с лучевой терапией или без нее) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2017 по 2020 г.

Все пациентки имели морфологически подтвержденный люминальный В HER2-отрицательный подтип опухоли (РМЖ с положительной экспрессией рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER) и отсутствием гиперэкспрессии HER2 в сочетании с уровнем Ki-67 >20 %. В биопсийном материале до начала НАХТ были оце-

нены следующие факторы: гистологический подтип опухоли, степень ее злокачественности, статус ER, рецепторов прогестерона (progesterone receptors, PR), HER2, индекс пролиферативной активности Ki-67, а также уровень опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TILs).

В соответствии с уровнем экспрессии ER и HER2 была дополнительно выделена группа ERlow опухолей (уровень экспрессии ER от 1 до 10 %) и HER2low карцином (статус HER2 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена *HER2* при FISH/SISH-исследовании).

Статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ) оценивался перед началом НАХТ по результатам клинического, рентгенологического и ультразвукового исследований, все подозрительные или измененные регионарные ЛУ были верифицированы при тонкоигольной биопсии или core-биопсии под ультразвуковым контролем. Перед началом НАХТ у всех пациентов была выполнена маркировка первичной опухоли и регионарных ЛУ титановыми клипсами для мониторинга эффективности лечения, последующего хирургического лечения и морфологической оценки эффективности лечения (рис. 1).

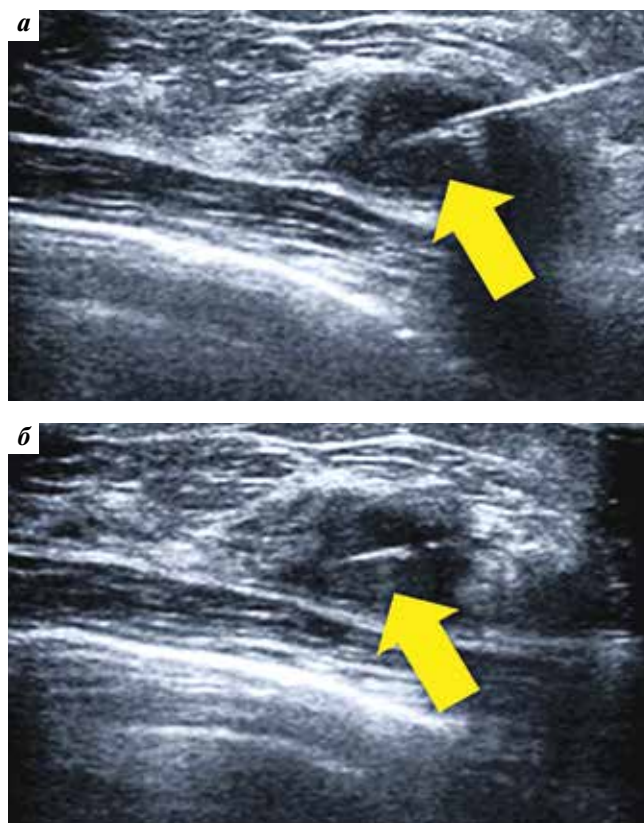


Рис. 1. Маркировка первичной опухоли под ультразвуковым контролем перед началом неoadъювантной химиотерапии: а – введение иглы с маркером; б – вид маркера в центре опухоли (указан стрелкой)

Fig. 1. Ultrasound-guided marking of the primary tumor before neoadjuvant chemotherapy initiation: а – insertion of the needle with marker; б – marker in the center of the tumor (arrow)

Характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, возраст пациенток составил от 31 до 76 лет (медиана возраста — 46,5 года); 2/3 женщин были моложе 50 лет (32,8 % — до 40 лет и 31,2 % — в возрасте 40–50 лет), доля женщин в возрасте 50–60 лет и ≥60 лет составила 18,8 и 17,2 % соответственно. Таким образом, 68,8 % пациенток, включенных в исследование, были пременопаузального возраста. Медико-генетическое консультирование проведено 49 пациенткам; значимые герминальные мутации выявлены у 5 (10,2 %) женщин: в 3 случаях — мутация в гене *BRCA1*, и в 2 случаях — мутация в гене *BRCA2*.

При оценке клинической стадии отмечено, что у большинства пациенток (65,6 %) размер опухоли соответствовал cT2 (от 2 до 5 см), и было выявлено и подтверждено поражение ЛУ, соответствующее cN1 (65,6 %). Распределение стадий заболевания было следующим: ПА стадия — 29,7 %, ПВ — 40,6 %, ППА — 6,2 %, ППВ — 17,2 % и ППС — 6,2 % пациенток. Первично-операбельные стадии заболевания (cT1–3N0–1) преобладали — 76,6 %, местно-распространенный РМЖ (cT4, cN2–3) имели 23,4 % пациенток (см. табл. 1).

Морфологическая верификация инвазивного РМЖ была выполнена в первичной опухоли у всех пациенток до начала НАХТ, анализируемые факторы наглядно представлены в табл. 2. Преобладающим гистологическим вариантом инвазивного РМЖ был протоковый рак (неспецифического типа) — 76,6 %, дольковый рак выявлен у 9,4 % пациенток, другие формы (медуллярный, метапластический) — у 14,1 % женщин. Степень злокачественности опухоли соответствовала G₂ и G₃ в 54,7 и 45,3 % случаев соответственно.

Уровень экспрессии ER был низким (1–10 %, ERlow) в 8 (12,5 %) случаях; у 87,5 % больных уровень экспрессии ER составил >10 %. У всех пациенток в исследовании был HER2-отрицательный статус: в половине случаев — статус HER20, у 35,9 % пациенток — статус HER21+, и в 14,1 % случаев был установлен статус HER22+ при отсутствии амплификации гена *HER2*.

Уровень Ki-67 в опухолях пациенток в нашем исследовании составил от 20 до 98 %, медиана уровня Ki-67—45 %; следует отметить, что только в 12,5 % случаев уровень Ki-67 был <30 %, преобладали карциномы с высокой пролиферативной активностью и уровнем Ki-67 ≥30 % (87,5 % случаев).

Уровень TILs оценен в биопсийном образце опухоли у 56 пациенток; низкий уровень TILs (<10 %) отмечен в 71,4 % случаев, уровень TILs от 10 до 20 % — в 10,7 % случаев, и у 17,9 % женщин отмечен высокий уровень инфильтрации опухоли лимфоцитами (TILs >20 %).

Пациентки получали НАХТ в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России и рекомендациями RUSSCO; использовались 3 режима лечения:

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Клинический фактор Clinical factor	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
Возраст больных, лет*: Patient age, years*:		
<40	21	32,8
40–50	20	31,2
50–60	12	18,8
≥60	11	17,2
Менструальный статус: Menstrual status:		
менопауза menopause	20	31,2
пременопауза premenopause	44	68,8
Клинический размер опухоли (cT): Clinical tumor size (cT):		
T1	3	4,7
T2	42	65,6
T3	5	7,8
T4	14	21,9
Статус лимфатических узлов (cN): Lymph node status (cN):		
cN0	17	26,6
cN1	42	65,6
cN2	1	1,6
cN3	4	6,2
Клиническая стадия рака молочной железы: Clinical stage of breast cancer:		
ПА	19	29,7
ПВ	26	40,6
ППА	4	6,2
ППВ	11	17,2
ППС	4	6,2
Значимые мутации генов <i>BRCA1/2</i> : Significant <i>BRCA1/2</i> mutations:		
не выявлены not identified	44	89,8
выявлены identified	5	10,2

*Медиана возраста — 46,5 (31–76) года.

*Median age — 46.5 years (range: 31–76 years).

- 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с переключением на 12 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м² — у 45 (70,3 %) женщин;
- 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с переключением на 4 цикла паклитаксела 175 мг/м² или доцетаксела 75 мг/м² — у 14 (21,9 %) женщин;
- 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с переключением на 4 цикла

Таблица 2. Морфологическая характеристика опухолей

Table 2. Morphological characteristics of tumors

Морфологический фактор Morphological factor	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Гистологический тип инвазивного рака молочной железы: Histological type of invasive breast cancer:		
протоковый (неспецифического типа) ductal (non-specific)	49	76,6
дольковый lobular	6	9,4
другие типы other types	9	14,1
Степень злокачественности G: Tumor grade:		
G ₂	35	54,7
G ₃	29	45,3
Лимфоваскулярная инвазия: Lymphovascular invasion:		
есть yes	28	43,8
нет no	36	56,2
Уровень экспрессии ER, %: ER expression level, %:		
1–10 (ER _{low})	8	12,5
>10	56	87,5
Статус HER2: HER2 status:		
0	32	50,0
1+ (HER2 _{low})	23	35,9
2+ (HER2 _{low}) FISH/SISH–	9	14,1
Уровень Ki-67*, %: Ki-67* level, %:		
<30	8	12,5
≥30	56	87,5
Уровень TILs, %: Level of TILs, %:		
<10	40	71,4
10–20	6	10,7
>20	10	17,9

Примечание. ER – рецепторы эстрогенов; TILs – опухолевые инфильтрирующие лимфоциты.

* Медиана уровня Ki-67 – 45 %, границы – 20–98 %.

Note. ER – estrogen receptors; TILs – tumor-infiltrating lymphocytes.

* Median Ki-67 level – 45 %; range: 20–98 %.

паклитаксела 175 мг/м² или доцетаксела 75 мг/м² + карбоплатин AUC5 – у 5 пациенток с выявленными герминальными мутациями генов *BRCA1/2*.

В 2 из 64 случаев у пациенток использован дозоуплотненный режим (интервал между введениями составил 2 нед), в остальных 62 случаях применялись стандартные режимы НАХТ с интервалом 3 нед между введениями доксорубина и циклофосфана.

После окончания НАХТ всем больным была выполнена радикальная операция (мастэктомия без первичной реконструкции – 22 (34,4 %), мастэктомия с первичной реконструкцией – 23 (35,9 %), органосохраняющие операции – 19 (29,7 %) женщинам). Регионарное лечение включало биопсию сигнального ЛУ в 14 (21,9 %) случаях и аксиллярную лимфодиссекцию – в 50 (78,1 %).

Нами проанализирована частота достижения pCR в первичной опухоли и ЛУ, оценены остаточная опухолевая нагрузка по системе RCB и морфологическая стадия по системе ypTN, а также сопоставлены системы оценок патоморфологического ответа между собой. Проанализированы факторы, коррелирующие с достижением pCR при люминальном HER2-отрицательном раке, кордантность степени злокачественности опухоли G и уровня Ki-67, оценена предикторная роль низкого уровня ER и HER2 в ответе опухоли на НАХТ. Статистический анализ выполнен с применением международной статистической программы SPSS v. 20.0, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Кордантность систем оценки патоморфологического ответа опухоли на НАХТ при HR+ HER2-отрицательном РМЖ. Качественная оценка патоморфологического ответа на НАХТ играет важнейшую роль в оценке эффективности лечения и прогноза заболевания [15, 16]. pCR в соответствии с рекомендациями онкологических сообществ [8, 17, 18] трактовался как отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе и ЛУ у 10 (15,6 %) из 64 больных, что соответствовало морфологической стадии ypT0N0 и классу RCB-0 (нет остаточной опухолевой нагрузки). Класс остаточной опухолевой нагрузки определялся с помощью online-калькулятора (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsonconvert3>) и трактовался как RCB-I в 5 (7,8 %) случаях, как RCB-II – в 25 (39,1 %) случаях и как RCB-III – у 24 (37,5 %) пациенток. Неполный патоморфологический ответ на НАХТ отмечен у 54 (84,4 %) больных и был представлен большим разнообразием вариантов ответа как со стороны первичной опухоли, так и со стороны ЛУ (табл. 3).

Нами была сопоставлена система оценки остаточной патоморфологической стадии с классом RCB и получены весьма показательные результаты: класс RCB-I был представлен на 60 % наличием остаточной опухоли в молочной железе размером не более 2,0 см при отсутствии поражения ЛУ – ypT1a – cN0. Класс RCB-III представлен пациентками с крупной остаточной опухолью >2,0 см (ypT2–4) в сочетании с поражением регионарных ЛУ, соответствующим статусу ypN1–3 (в 71 % случаев). Класс RCB-II включал максимальное разнообразие комбинаций различного

размера остаточной опухоли (ypT1–4) с наличием или отсутствием поражения регионарных ЛУ, соответствующего ypN0–2; при этом не отмечено пациенток с поражением ypN3. Как видно из представленных данных, только стадия ypT2N0, а именно остаточная опухоль размером от 2 до 5 см при отсутствии поражения регионарных ЛУ (стартового или остаточного), была отмечена во всех 3 классах по системе RCB (табл. 4).

Таблица 3. Оценка патоморфологического ответа опухоли на неоадъювантную химиотерапию

Table 3. Assessment of tumor pathomorphological response to neoadjuvant chemotherapy

Система оценки Assessment system	Результат оценки Assessment result	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
pCR/ нет pCR pCR/no pCR	pCR pCR не достигнут pCR not achieved	10 54	15,6 84,4
ypTN	ypT0N0	10	15,6
	ypT1a – bN0	4	6,2
	ypT1cN0	8	12,5
	ypT0N1	3	4,7
	ypT1a – bN1	3	4,7
	ypT1cN1	8	12,5
	ypT2N0	7	10,9
	ypT2N1	8	12,5
	ypT3–4N0–1	2	3,1
	ypT2N2	4	6,2
RCB	RCB-0	10	15,6
	RCB-I	5	7,8
	RCB-II	25	39,1
	RCB-III	24	37,5

При оценке взаимосвязи класса RCB с размером опухоли и статусом ЛУ после НАХТ отмечено, что оба эти показателя значимо влияют на градацию класса RCB (табл. 5). Так, остаточная опухоль >5,0 см (ypT3–

Таблица 4. Соответствие класса RCB и остаточной патоморфологической стадии ypTN ($p = 0,0001$), %

Table 4. Correlation between RCB class and residual pathomorphological stage ($p = 0,0001$), %

Морфологическая стадия после неоадъювантной химиотерапии, ypTN Morphological stage after neoadjuvant chemotherapy, ypTN	Класс RCB RCB class		
	RCB-I	RCB-II	RCB-III
ypT1a – bN0	40	8	0
ypT1cN0	20	28	0
ypT0N1	20	8	0
ypT1a – bN1	0	12	0
ypT1cN1	0	12	21
ypT2N0	20	16	8
ypT2N1	0	8	25
ypT3–4N0–1	0	4	4
ypT2N2	0	4	12,5
ypT3–4N2	0	0	16,7
ypT1–4N3	0	0	12,5

4) не отмечена ни в одном случае у пациенток с классом RCB-I, но была представлена в 8 % случаев при классе RCB-II и имела у 45,8 % пациенток при классе RCB-III ($p = 0,0001$).

Аналогичная закономерность выявлена и при анализе ЛУ после НАХТ: поражение 4 и более ЛУ (ypN2–3 статус) не было отмечено у пациенток с классом RCB-I, однако выявлено у 4 % больных с классом RCB-II и у 41,7 % женщин с классом RCB-III. Таким образом, чем крупнее остаточная опухоль и чем больше число пораженных регионарных ЛУ после НАХТ, тем выше остаточная опухолевая нагрузка и, следовательно, класс RCB.

Таблица 5. Взаимосвязь класса RCB с размером остаточной опухоли и статусом лимфатических узлов после неоадъювантной химиотерапии, %

Table 5. Correlation between RCB class and residual tumor size/lymph node status after neoadjuvant chemotherapy, %

Класс RCB RCB class	Размер опухоли после неоадъювантной химиотерапии, ypT Tumor size after neoadjuvant chemotherapy, ypT				Статус лимфатических узлов после неоадъювантной химиотерапии, ypN Lymph node status after neoadjuvant chemotherapy, ypN			
	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3–4	ypN0	ypN1	ypN2	ypN3
RCB-I	20	60	20	0	80	20	0	0
RCB-II	8	60	24	8	52	44	4	0
RCB-III	0	20,8	33,3	45,8	8,3	50	29,2	12,5
p	0,0001				0,0001			

Факторы — предикторы достижения pCR при HR+ HER2-отрицательном РМЖ. Оценена предикторная роль клинических и морфологических факторов для достижения pCR в первичной опухоли и регионарных ЛУ при HR+ HER2-отрицательном РМЖ. Не отмечено значимого влияния ни одного из клинических факторов на частоту достижения pCR, включая возраст больной ($p = 0,877$), менструальный статус ($p = 0,926$), размер опухоли сТ ($p = 0,410$), статус ЛУ сN ($p = 0,282$), стадию заболевания ($p = 0,196$), носительство значимых герминальных мутаций ($p = 0,921$) и режим НАХТ ($p = 0,313$).

Значимыми факторами — предикторами достижения pCR оказались только морфологические характеристики опухоли, такие как ее степень злокачественности, гистологический тип, уровень TILs, уровень Ki-67, уровень экспрессии ER и HER2 (табл. 6).

Пролиферативная активность опухоли и степень ее злокачественности тесно коррелируют, но не совпадают у всех пациенток. В наше исследование включались только больные с уровнем Ki-67 >20 %, причем в 8 (12,5 %) случаях уровень Ki-67 соответствовал так называемой серой зоне — от 20 до 30 %. Мы проанализировали кордантность уровня Ki-67 в опухоли и степень ее злокачественности и получили важные результаты. Так, степень злокачественности G₃ совпала с высоким индексом пролиферации Ki-67 ≥30 % у большинства больных — 28 (96,6 %) из 29 случаев. При умереннодифференцированных карциномах G₂ высокий пролиферативный потенциал был отмечен в 80 % (28/35) случаев, а у 20 % больных уровень Ki-67 в опухоли составлял от 20 до 30 % ($p = 0,046$) (рис. 2). Таким образом, отмечена высокая взаимосвязь уровня Ki-67 ≥30 % и степени злокачественности G₃ (96,6 %), что имеет важное клиническое значение.

Оба показателя (Ki-67 и G) оказались значимыми факторами — предикторами достижения pCR при HR+ HER2-отрицательном РМЖ; так, при степени злокачественности G₃ полный патоморфоз на НАХТ отме-

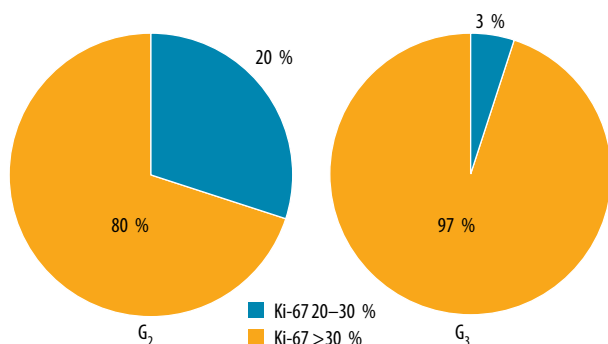


Рис. 2. Взаимосвязь степени злокачественности опухоли (G) и индекса пролиферации Ki-67 у больных с HR+ HER2-отрицательным раком молочной железы

Fig. 2. Correlation between tumor grade (G) and Ki-67 proliferation index in patients with HR+ HER2-negative breast cancer

Таблица 6. Морфологические факторы, значимо ассоциирующиеся с достижением pCR у больных с HR+ HER2-отрицательным раком молочной железы

Table 6. Morphological factors significantly associated with pCR in patients with HR+ HER2-negative breast cancer

Морфологическая характеристика опухоли Morphological characteristics of the tumor	Патоморфологический ответ на неoadъювантную химиотерапию, % Pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy, %		p
	pCR не достигнут pCR not achieved	pCR	
Степень злокачественности: Tumor grade: G ₂ G ₃	91,4 75,9	8,6 24,1	0,048
Гистологический тип: Histological type: ductal lobular other	87,8 100 55,6	12,2 0 44,4	0,027
Уровень Ki-67, %: Ki-67 level, %: <30 ≥30	100 82,1	0 17,9	0,047
Уровень TILs, %: Level of TILs, %: <10 10–20 >20	92,5 83,3 50,0	7,5 16,7 50,0	0,005
Уровень экспрессии ER, %: ER expression level, %: 1–10 (ER _{low}) >10	62,5 91,1	37,5 8,9	0,042
Уровень экспрессии HER2: HER2 expression level: 0 1+ (HER2 _{low}) 2+ (HER2 _{low}) FISH/SISH –	78,1 87,0 100	21,9 13,0 0	0,041

Примечание. ER — рецепторы эстрогенов; TILs — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

Note. ER — estrogen receptors; TILs — tumor-infiltrating lymphocytes.

чен у каждой 4-й пациентки (24,1 %), в то время как при G₂ — только в 8,6 % случаев ($p = 0,048$). Важно отметить, что ни в одном из случаев при Ki-67 <30 % не отмечено полного регресса опухоли, в то время как при Ki-67 ≥30 % частота pCR достигла 17,9 % ($p = 0,047$).

Среди других значимых морфологических факторов следует отметить гистологический тип опухоли. Частота достижения pCR была максимальной при редких

вариантах рака (медулярном, метастатическом и др.) – 44,4 %, в то время как при протоковом раке она составила 12,2 %; все пациентки с дольковым РМЖ имели остаточную опухоль после НАХТ ($p = 0,027$).

Роль уровня TILs в ответе опухоли на НАХТ значима при трижды отрицательном и HER2+ раке, но недостаточно доказана при люминальных опухолях; в нашем исследовании уровень TILs >30 % ассоциировался с полным регрессом опухоли у половины пациенток с HR+ HER2-отрицательным РМЖ ($p = 0,005$).

Группа опухолей с ERlow-экспрессией была немногочисленная (всего 8 случаев), однако именно у данных пациенток в 3 (37,5 %) случаях из 8 удалось достичь pCR, в то время как у пациенток с экспрессией ER >10 % уровень достижения pCR составил всего 8,9 % ($p = 0,042$).

Показательные данные имеют и пациентки с HER2low-экспрессией: статус HER20 ассоциировался с достаточно высокой частотой достижения pCR (21,9 %), в то время как при экспрессии HER21+ частота pCR была существенно ниже (13 %); все пациентки со статусом HER22+ имели остаточную опухоль на НАХТ ($p = 0,041$).

Анализируемые факторы – предикторы достижения pCR наглядно представлены в табл. 6.

Обсуждение и выводы

Результаты нашего исследования по оценке эффективности НАХТ у больных с агрессивным HR+ HER2-отрицательным РМЖ в рутинной практике весьма схожи с результатами ранее упомянутого метаанализа исследования CTNeoBC, в котором частота достижения pCR у больных с G₃-карциномами составила 16 % (в нашем исследовании – 15,6 %) [14].

Нами отмечено, что остаточная опухолевая нагрузка у больных после НАХТ при неполном ответе весьма существенна – класс RCB-I отмечен всего у 7,8 % пациенток, а классы RCB-II и RCB-III – у 39,1 и 37,5 % больных соответственно. Увеличение размера остаточной опухоли, как и числа пораженных ЛУ, значимо

«утяжеляет» класс RCB у больных с люминальным HER2-отрицательным РМЖ.

Степень злокачественности опухоли, соответствующая G³, в подавляющем большинстве случаев (97 %) коррелирует с высоким индексом пролиферации Ki-67 ≥ 30 %, что не отмечено при умереннодифференцированном РМЖ со степенью анаплазии G₂.

Анализ отдельной когорты пациенток с агрессивным люминальным HER2-отрицательным РМЖ позволил достаточно четко сформулировать факторы – предикторы высокого ответа на НАХТ: степень злокачественности G₃ – частота достижения pCR 24,1 %, редкие гистологические формы РМЖ (медулярный, метастатический) – частота достижения pCR 44,4 %, уровень TILs ≥ 30 % – частота достижения pCR 50 %, экспрессия ERlow (1–10 %) – частота достижения pCR 37,5 %, статус HER20 – частота достижения pCR 21,9 %.

Как видно из представленных данных, реклассификация люминального РМЖ и выделение группы с низкой экспрессией ER (от 1 до 10 %) весьма востребованы, поскольку роль химиотерапии для данной клинической ситуации может стать решающей в судьбе пациенток.

Интересной и важной находкой в нашем исследовании оказался анализ уровня экспрессии HER2: ни у одной из пациенток со статусом HER22+ при отсутствии амплификации гена *HER2* не отмечено достижения pCR на современные режимы НАХТ. По-видимому, наличие даже небольшой экспрессии рецепторов HER2, которая в рутинной практике в настоящий момент пока еще трактуется как HER2-отрицательный статус, может стимулировать EGFR-зависимый сигнальный путь и отражаться на низкой эффективности стандартных цитостатических режимов [19]. Исследования по оценке таргетной терапии у пациентов с HER2low-статусом в недалеком будущем позволят ответить на вопрос, нуждается ли данная группа в ее особом выделении и особой таргетной анти-HER2 терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Situation with cancer care in Russia in 2018. 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, 2019. (In Russ.)].
3. Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1–3N0–1M0. Современная онкология 2017;19(4):16–21. [Pavlikova O.A., Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. et al. Clinical and radiological evaluation of the efficacy of preoperative pharmacotherapy for various biological subtypes of stage T1–3N0–1M0 breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2017;19(4):16–21. (In Russ.)].
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., Комов Д.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. Современная онкология 2016;18(1):50–4. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Surgical treatment of breast cancer patients receiving preoperative

- pharmacotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2016;18(1):50–4. (In Russ.).
5. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы — предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-оперального рака молочной железы. *Современная онкология* 2017;19(1):24–9. [Pavlikova O.A., Kolyadina I.V., Komov D.V. et al. Predictive factors associated with achieving complete therapeutic pathomorphosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for primary operable breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(1):24–9. (In Russ.).]
 6. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операльном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная онкология* 2017;19(1):9–16. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Evolution of neoadjuvant approach to primary operable breast cancer in the last decade: new trend or real clinical practice? *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2017;19(1):9–16. (In Russ.).]
 7. Pandey J.G.P., Balolong-Garcia J.C., Cruz-Ordinario M.V.B., Que F.V.F. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019;19(1):1065. DOI: 10.1186/s12885-019-6253-5.
 8. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
 9. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганьшина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль. *Сибирский онкологический журнал* 2019;18(2):78–82. [Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V., Ganshina I.P. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role? *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2019;18(2):78–82. (In Russ.).]
 10. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность неoadъювантной химиотерапии и выживаемость у пациентов старшей возрастной группы с трижды отрицательным раком молочной железы II–III стадий. *Современная онкология* 2019;21(3):46–51. [Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in elderly patients with triple-negative stage II–III breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2019;21(3):46–51. (In Russ.).]
 11. Колядина И.В., Завалишина Л.Э., Ганьшина И.П. и др. Роль кластерной амплификации гена как маркера «особой» чувствительности к неoadъювантной анти-HER2-терапии трастузумабом при раке молочной железы II–III стадий. *Архив патологии* 2019;81(6):56–62. [Kolyadina I.V., Zavalishina L.E., Ganshina I.P. et al. Amplification of gene clusters as a marker of particular sensitivity to neoadjuvant anti-HER2 therapy with trastuzumab in patients with stage II–III breast cancer. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2019;81(6):56–62. (In Russ.).]
 12. Bouchard-Fortier A. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol* 2017;24(2):e106–e114. DOI: 10.3747/co.24.3238.
 13. Bonnefoi H., Litière S., Piccart M. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25(6):1128–36. DOI: 10.1093/annonc/mdu118.
 14. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
 15. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G. et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28(9):1185–201.
 16. Fayanj O.M., Ren Y., Thomas S. et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg* 2018;268(4):591–601.
 17. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020 г. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf. [Clinical Guideline “Breast cancer” of Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf. (In Russ.).]
 18. Thomssen C., Balic M., Harbeck N. et al. A brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2021;16(2):135–43. DOI: 10.1159/000516114.
 19. Eiger D., Agostinetto E., Saúde-Conde R., de Azambuja E. The exciting new field of HER2-low breast cancer treatment. *Cancers (Basel)* 2021;13(5):1015. DOI: 10.3390/cancers13051015.

Вклад авторов

Д.А. Морозов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
И.В. Колядина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование рукописи;
И.В. Поддубная: научное редактирование рукописи;
И.П. Ганьшина, С.В. Хохлова, В.В. Кометова, В.В. Родионов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.A. Morozov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, developing the research design, writing the text of the article;
I.V. Kolyadina: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, developing the research design, writing the text of the article, scientific editing of the article;
I.V. Poddubnaya: scientific editing of the article;
I.P. Ganshina, S.V. Khokhlova, V.V. Kometova, V.V. Rodionov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.



Иммунологические предикторы терапевтической эффективности применения эрибулина при местно-распространенном или метастатическом раке молочной железы: пилотное исследование

Л.А. Таширева¹, Н.О. Попова¹, В.В. Алифанов¹, В.Е. Гольдберг¹, Е.И. Коваленко², Е.В. Артамонова², А.Г. Манихас³, Д.М. Пономаренко^{4, 5}, Н.В. Левченко⁶, Е.И. Россоха⁷, С.Ю. Красильникова⁸, М.А. Зафинова⁹, В.М. Перельмутер¹

¹НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

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

³1-е онкологическое (хирургическое) отделение СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

⁴ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»; Россия, 665709 Братск, ул. Студенческая, 1;

⁵Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 664049 Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, 100к4;

⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68А;

⁷КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656049 Барнаул, Социалистический проспект, 50;

⁸ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620137 Екатеринбург, ул. Комсомольская, 11;

⁹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Студенческая, 3

Контакты: Любовь Александровна Таширева lkleptsova@mail.ru

Введение. Трижды негативный рак молочной железы не имеет специфических точек приложения для химиотерапии и неблагоприятен по прогнозу течения. Одним из препаратов, широко применяемых у данной когорты больных, является эрибулин, обладающий, помимо антимитотического действия, влиянием на микроокружение опухоли. Актуальным представляется поиск биологических критериев, которые позволят предсказать эффективность препарата, что позволило бы отбирать пациентов, которым могут быть наиболее полезны определенные схемы терапии.

Цель исследования – выявить иммунологические предикторы терапевтической эффективности применения эрибулина у пациентов с местно-распространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 больных местно-распространенным и метастатическим трижды негативным раком молочной железы, у 50 % наблюдался короткий ответ (выживаемость без прогрессирования <3 мес) на терапию эрибулином, а у 50 % – длительный (выживаемость без прогрессирования >6 мес). Мультиплексная иммунофлуоресценция была использована для определения субпопуляционного состава опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов и экспрессии ими PD1. Получение и анализ изображений были проведены с помощью системы Vectra® 3.0 и программного обеспечения InForm® (Akoya Biosciences, США).

Результаты. Показано, что отношение количества PD1-отрицательных к количеству PD1-положительных CD20+ В-лимфоцитов <5,5 ассоциировано с длительной эффективностью применения эрибулина у пациентов с местно-распространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы.

Заключение. Соотношение количества PD1-отрицательных и PD1-положительных CD20+ В-лимфоцитов можно рассматривать как возможный маркер для прогнозирования эффективности эрибулина у пациентов с местно-распространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, эрибулин, опухолевое микроокружение

Для цитирования: Таширева Л.А., Попова Н.О., Алифанов В.В. и др. Иммунологические предикторы терапевтической эффективности применения эрибулина при местно-распространенном или метастатическом раке молочной железы: пилотное исследование. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):48–55. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-48-55.

Microenvironment-related predictive markers of the therapeutic effectiveness of eribulin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: pilot study

L.A. Tashireva¹, N.O. Popova¹, V.V. Alifanov¹, V.E. Goldberg¹, E.I. Kovalenko², E.V. Artamonova², A.G. Manikhas³, D.M. Ponomarenko^{4, 5}, N.V. Levchenko⁶, E.I. Rossokha⁷, S.Yu. Krasilnikova⁸, M.A. Zafirova⁹, V.M. Perelmutter¹

¹Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

5 Kooperativnyy Per., Tomsk 634009, Russia;

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

³Department of Surgical Oncology No. 1, Saint Petersburg Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁴Irkutsk Regional Oncology Dispensary; 1 Studencheskaya St., Bratsk 665709, Russia;

⁵Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 100k4 Yubileyny District, Irkutsk 664049, Russia;

⁶Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncological), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁷Altai Regional Oncology Dispensary; 50 Sotsialisticheskii Prospekt, Barnaul 656044, Russia;

⁸Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 11 Komsomolskaya St., Ekaterinburg 620137, Russia

⁹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Studencheskaya St., Ekaterinburg 620028, Russia

Contacts: Lyubov Aleksandrovna Tashireva lkaptsova@mail.ru

Background. Triple negative breast cancer has no specific treatment sites for chemotherapy and is unfavorable in terms of prognosis. One of the drugs widely used in this cohort of patients is eribulin, which in addition to its antimetabolic effect has an effect on the tumor microenvironment. The search for biological criteria that will allow predicting the effectiveness of the drug is assumed relevant since it will help to select patients who may receive the most benefit from certain therapy regimens.

Objective: identification of immunological predictors of the therapeutic effectiveness of eribulin in patients with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer.

Materials and methods. The study included 20 patients with locally advanced and metastatic triple negative breast cancer. 50 % had a short-term response (progression-free survival <3 months) to eribulin therapy, and 50 % had a long-term response (progression-free survival >6 months). Seven-color immunofluorescence was used to determine the subpopulation composition of tumor-infiltrating lymphocytes and their PD1 expression. Image acquisition and analysis were performed using the Vectra® 3.0 system and InForm® software (Akoya Biosciences, USA).

Results. It has been shown that the ratio of the number of PD1-negative to PD1-positive CD20+ B-lymphocytes less than 5.5 associated with the long-term effectiveness of eribulin in patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer.

Conclusion. The results showed that the ratio of the number of PD1-negative to PD1-positive CD20+ B-lymphocytes can be considered as a possible marker to predict the effectiveness of eribulin in patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, eribulin, tumor microenvironment

For citation: Tashireva L.A., Popova N.O., Alifanov V.V. et al. Microenvironment-related predictive markers of the therapeutic effectiveness of eribulin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: pilot study. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-48-55.

Введение

Основным цитотоксическим механизмом действия эрибулина мезилата (эрибулин) является прекращение деления клеток путем ингибирования удлинения микротрубочек [1]. Стоит отметить, что механизм действия эрибулина отличается от такового других антимитотических агентов, таких как таксаны или производные

винкаалкалоидов [2]. Эрибулин связывается с концами микротрубочек и вызывает их сверхстабилизацию (т.е. вынужденное удлинение). Таксаны же действуют внутри микротрубочек и вызывают их укорочение путем деполимеризации. До настоящего времени преимущество данного механизма действия остается неясным [3]. Помимо антимитотического механизма

действия эрибулина выделяют другие. Так, на экспериментальных моделях и клеточных культурах показаны эрибулин-опосредованное подавление эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток [4], а также стимуляция сосудистого ремоделирования опухоли [5]. Описаны также эффекты эрибулина на опухолевое микроокружение. Наиболее распространенный индикатор для мониторинга иммунного ответа — доля опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) в строме опухоли — описан как прогностический фактор и предиктор терапевтической эффективности эрибулина. Так, пациенты с трижды негативным раком молочной железы (РМЖ), имеющие высокий уровень TILs, демонстрировали значительно большую продолжительность безрецидивной выживаемости, чем пациенты с низким уровнем TILs, при этом достоверных различий в продолжительности безрецидивной выживаемости вне зависимости от молекулярно-генетического типа РМЖ или у пациентов, страдающих РМЖ, отличным от трижды негативного типа, обнаружено не было [6]. Показано влияние терапии эрибулином на изменение статуса PD1 и экспрессии лимфоцитарных маркеров. Ответ на эрибулин был достоверно сопряжен со сменой характера экспрессии PD-L1 и FOXP3 на противоположный [7].

Свидетельства о том, что возможным механизмом противоопухолевого действия эрибулина является модификация микроокружения опухоли, позволяют рассматривать параметры микроокружения в качестве возможных предикторов эффективности терапии эрибулином параметры микроокружения опухоли.

Цель настоящего исследования — выявить иммунологические предикторы терапевтической эффективности химиотерапии эрибулином среди пациентов с местно-распространенным или метастатическим трижды негативным РМЖ.

Материалы и методы

В открытом ретроспективном многоцентровом обсервационном нерандомизированном ассоциативном исследовании после согласования с локальным этическим комитетом (№ 7 от 01.04.2019) при письменном согласии пациентов (п. 3, ст. 13 Федерального закона Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.) проведено взятие образцов инвазивного РМЖ пациентов ($n = 20$), проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ, Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологическом), Свердловском областном онкологическом диспансере, Алтайском краевом онкологическом диспансере, Иркутском областном онкологическом диспансере, Городском клиническом онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга. Критериями включения пациен-

тов в исследование являлись возраст пациентов старше 18 лет, гистологическое подтверждение инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, трижды негативный молекулярно-биологический подтип. Предшествующая терапия должна была включать антрациклины и препараты таксанового ряда в адъювантном или метастатическом режиме терапии. Предшествующая терапия должна была включать эрибулин по поводу распространенного заболевания. Были сформированы 2 группы: пациенты с длительным ответом на терапию эрибулином (выживаемость без прогрессирования >6 мес) ($n = 10$) и с коротким ответом на терапию эрибулином (выживаемость без прогрессирования <3 мес) ($n = 10$). Были оценены клинико-патологические характеристики пациентов, включая возраст, размер опухоли, степень злокачественности, стадию, наличие гематогенных метастазов.

Гистологическая оценка. Все гистопатологические параметры, использованные в этом исследовании, были получены из исходных патологоанатомических заключений и карт больных и рассмотрены 2 независимыми патологами. Количественная оценка TILs в образцах опухоли проводилась с использованием Руководства международной рабочей группы по оценке TILs от 2018 г. [8].

TSA-ассоциированное мультиплексное иммунофлуоресцентное исследование. Анализ субпопуляционного состава TILs и экспрессии ими белков PD1 и PD-L1 проводили с помощью метода TSA-ассоциированной мультиплексной иммунофлуоресценции. Автоматизированная система количественной визуализации Vectra® 3.0 (Akoya Biosciences, США) использовалась для получения изображений, а программное обеспечение InForm® (Akoya Biosciences, США) — для выполнения анализа изображений. В программном обеспечении InForm® для фенотипирования использовался подход машинного обучения для идентификации и классификации клеток. В каждом образце были проанализированы изображения всего препарата за исключением областей с искусственным окрашиванием или плохим качеством. Использовалась следующая панель антител: против CD3 (Dako, 4B12), против CD8 (Biocare, SP16), против CD20 человека (Biocare Medical, L26), против PD1 (Origene, UMAB199), против FOXP3 (Biocare, 236A/E7), против PD-L1 (Ventana, SP142). Доля клеток рассчитывалась в процентах от числа всех TILs.

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен с помощью пакетов программ Statistica 12 (StatSoft Inc.) и Prism 9 (GraphPad). Статистические сравнения проводились с использованием критерия Манна—Уитни или Краскела—Уоллиса для независимых непараметрических переменных. Для категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. ROC-анализ был использован для оценки

прогностической эффективности признака. Рассчитывалась площадь под кривой (AUC), доверительный интервал (ДИ), а также значения чувствительности и специфичности для определения точности критерия. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ был использован для оценки предиктивной значимости параметров. Все значения p были двусторонними, а значения $<0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Когорты пациентов с коротким и длительным ответом на терапию эрибулином были сопоставимы по клиническим характеристикам и патологическим параметрам опухоли (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 20$, все с трижды негативным раком молочной железы)

Table 1. Patient characteristics ($n = 20$, all with triple negative breast cancer)

Показатель Parameter	Длительный ответ ($n = 10$) Long-term response ($n = 10$)	Короткий ответ ($n = 10$) Short-term response ($n = 10$)
Возраст, лет Age, years	57 (37–78)	56 (28–76) $p = 0,476$
Размер первичной опухоли, см Primary tumor size, cm	2,4 (1,3–4,7)	2,9 (1,5–4,4) $p = 0,569$
Степень злокачественности, n (%): Grade of malignancy, n (%):		
1	0	0
2	3 (30,0)	2 (20,0)
3	7 (70,0)	8 (80,0) $p > 0,9999$
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
I	0	0
II	4 (40,0)	3 (30,0) $p > 0,9999$
III	3 (30,0)	3 (30,0) $p > 0,9999$
IV	3 (30,0)	4 (40,0) $p > 0,9999$
Гематогенные метастазы, n (%): Hematogenous metastases, n (%)	6 (60,0)	5 (50,0) $p > 0,9999$

В исследовании был определен уровень TILs, экспрессирующих и не экспрессирующих PD1, в изучаемых когортах пациентов (рис. 1).

Различий в уровне TILs, экспрессирующих и не экспрессирующих PD1, у пациентов с коротким и длительным ответом на терапию эрибулином обнаружено не было. В исследовании определялись следующие субпопуляции лимфоцитов: CD8+ цитотоксические

лимфоциты, FoxP3+ Т-регуляторные (Treg) – лимфоциты, другие CD3+ Т-лимфоциты и CD20+ В-лимфоциты (рис. 2).

Во всех рассмотренных случаях встречались CD8-лимфоциты и Т-регуляторные лимфоциты. В-лимфоциты с одинаковой частотой встречались в группах пациентов в зависимости от эффективности терапии эрибулином (в 80,0 % (8/10) случаев у пациентов с длительным ответом на терапию эрибулином и в 100 % (10/10) случаев у пациентов с коротким ответом, $p = 1,000$).

Количество клеток различных субпопуляций лимфоцитов не различалось в зависимости от ответа пациентов на терапию эрибулином (см. рис. 2). Затем было рассчитано отношение клеток определяемых субпопуляций без экспрессии PD1 к клеткам, экспрессирующим PD1 на своей поверхности (рис. 3).

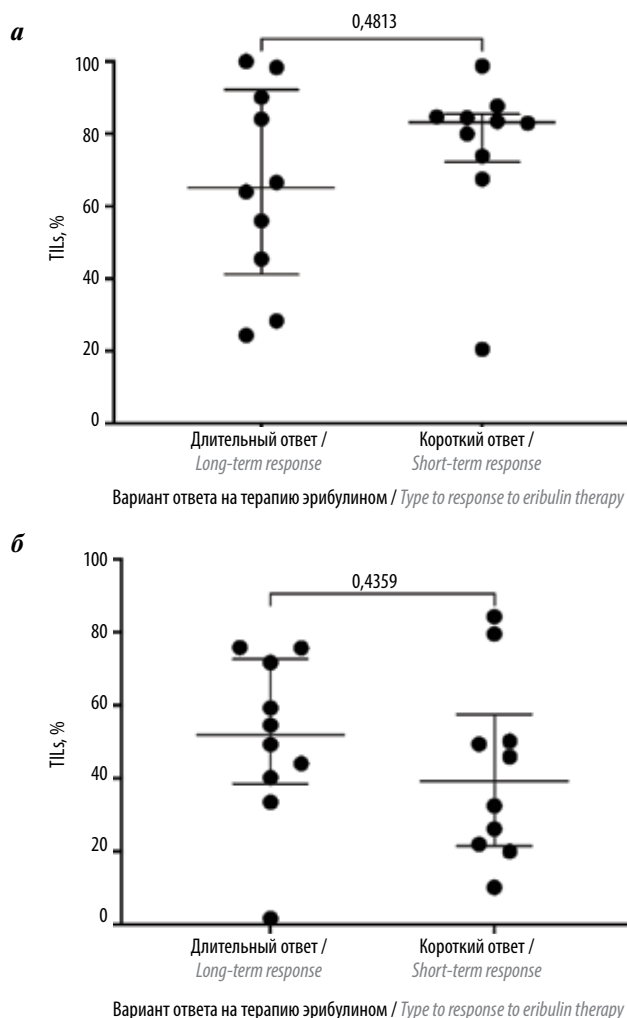


Рис. 1. Уровень TILs, экспрессирующих и не экспрессирующих PD1, у пациентов с коротким и длительным ответом на терапию эрибулином: а – PD1-отрицательные TILs; б – PD1-положительные TILs

Fig. 1. Levels of TILs expressing and not expressing PD1 in patients with a short-term and long-term response to eribulin therapy: а – PD1-negative TILs; б – PD1-positive TILs

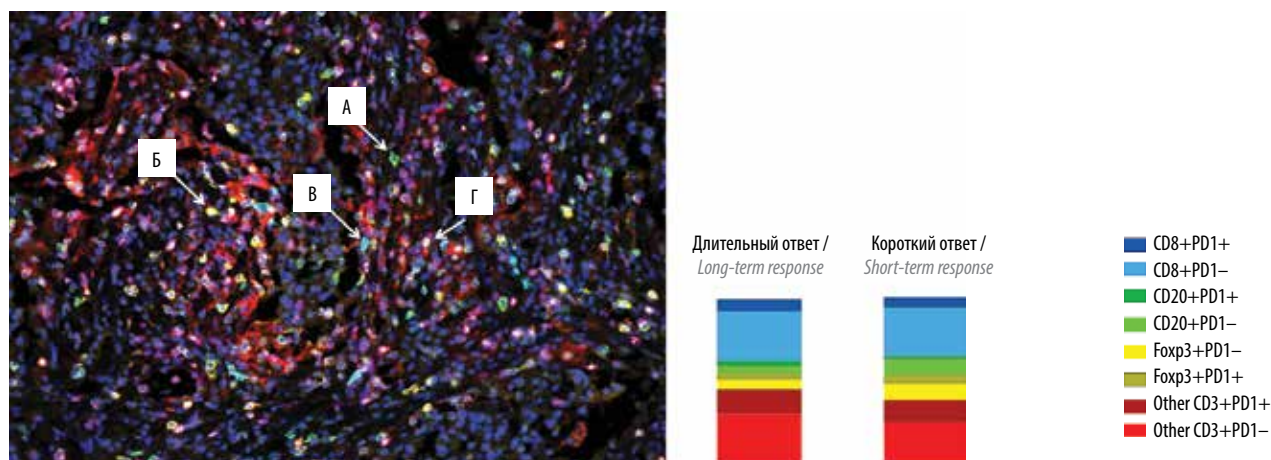


Рис. 2. Субпопуляционный состав лимфоцитов (CD8+ (А), CD3+ (Б), CD20+ (В) и Foxp3+ (Г)) в микроокружении опухоли больных с длительным и коротким ответом на терапию эрибулином

Fig. 2. Subpopulation composition of lymphocytes (CD8+ (A), CD3+ (B), CD20+ (B) and Foxp3+ (Г)) in the tumor microenvironment of patients with a long-term and short-term response to eribulin therapy

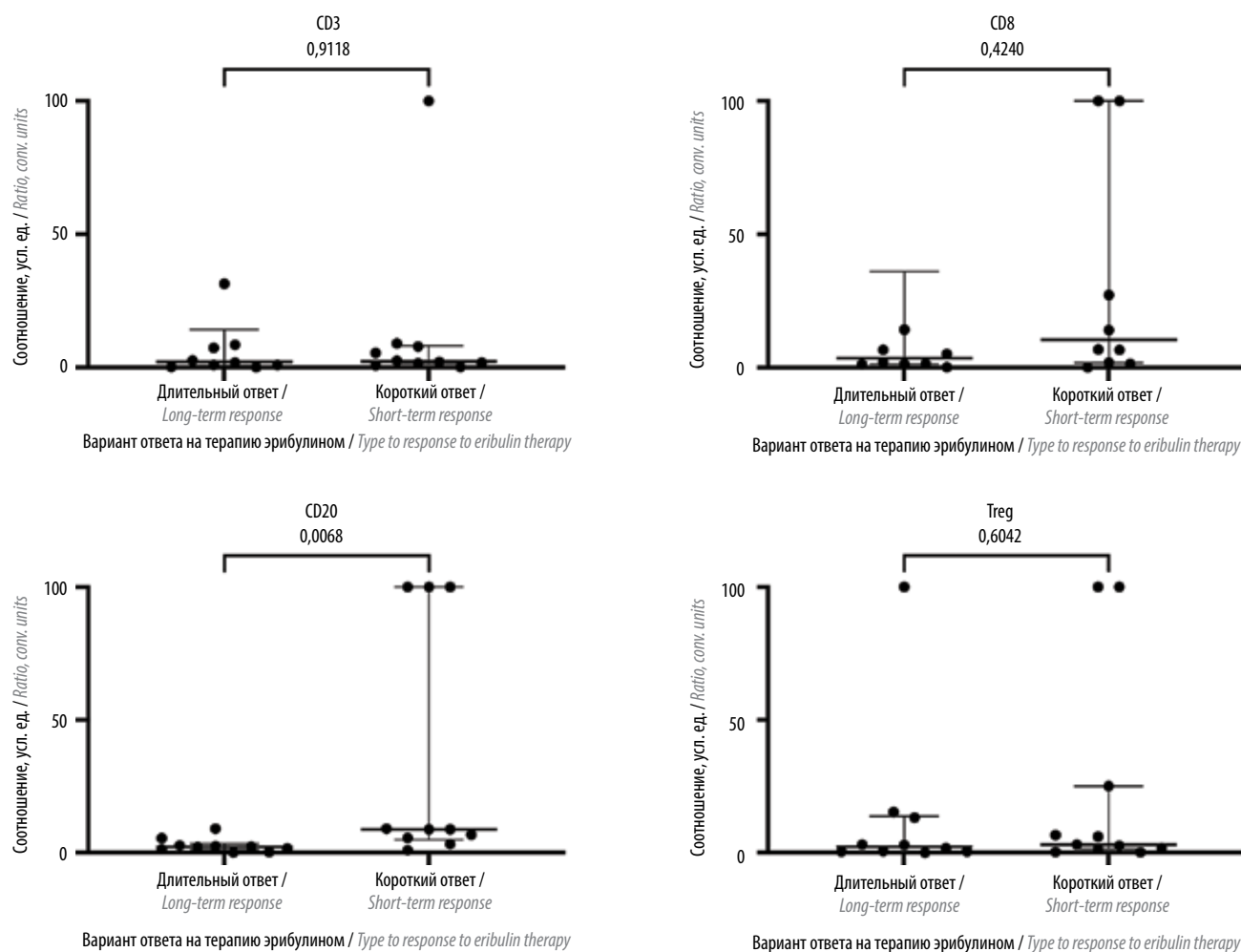


Рис. 3. Отношение количества клеток инфильтрата без экспрессии PD1 к клеткам, экспрессирующим PD1 на своей поверхности, в зависимости от ответа пациентов на терапию эрибулином

Fig. 3. The ratio of the number of cells of the infiltrate without PD1 expression to cells expressing PD1 on their surface depending on the response of patients to eribulin therapy

Было показано, что отношение количества CD20+ лимфоцитов без экспрессии PD1 к CD20+ лимфоцитам, экспрессирующим PD1 на своей поверхности, было меньше у больных с длительным ответом на терапию эрибулином по сравнению с больными, имеющими короткий ответ (2,19 (1,02–3,39) и 8,87 (4,97–100) соответственно, $p = 0,0068$). Для оценки предиктивной ценности обнаруженного различия и порогового значения параметра был проведен ROC-анализ (рис. 4).

Было показано, что отношение количества CD20+ лимфоцитов без экспрессии PD1 к клеткам, экспрессирующим PD1 на своей поверхности, ассоциировано с вариантом ответа на терапию эрибулином у пациентов с трижды негативным РМЖ. Площадь под кривой составила 0,85 (95 % ДИ 0,66–1,00; $p = 0,0082$), а пороговое значение эффективности предсказательного маркера (отношения количества PD1-отрицательных CD20+ лимфоцитов к количеству PD1-положительных CD20+ лимфоцитов) равнялось 5,5. Чувствительность предиктивного критерия составила 80,0 %, а специфичность – 90,0 %.

У пациентов, в ткани первичной опухоли которых отношение количества PD1-отрицательных CD20+ лимфоцитов к количеству PD1-положительных CD20+ лимфоцитов было $>5,5$, длительный эффект терапии эрибулином наблюдался в 20,0 % (2/10) случаев, в то время как у пациентов, имевших значение данного параметра $<5,5$, – в 90,0 % (9/10) ($p = 0,0027$). При этом относительный риск короткого ответа на терапию эрибулином при отношении количества PD1-отрицательных CD20+ лимфоцитов к количеству PD1-положительных CD20+ лимфоцитов $>5,5$ составил 8,00 (95 % ДИ 1,21–52,69).

Для оценки предиктивной ценности клинических, патологических и иммунологических параметров использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 2). Изучаемые параметры были последовательно испытаны в качестве предикторов эффективности терапии эрибулином в однофакторном регрессионном анализе. Далее все параметры, показавшие свою статистическую значимость, были включены в многофакторный анализ для подтверждения предиктивной состоятельности.

При проведении однофакторного регрессионного анализа выявлено, что с длительным ответом на терапию эрибулином ассоциированы такие факторы, как сохранное состояние менструальной функции, параметр T1–2 и отношение количества PD1-отрицательных CD20+ лимфоцитов к количеству PD1-положительных CD20+ лимфоцитов $<5,5$. Однако многофакторный регрессионный анализ подтвердил потенциальную предиктивную значимость только параметра отношения количества PD1-отрицательных CD20+ лимфоцитов к количеству PD1-положительных CD20+ лимфоцитов ($p = 0,024$).

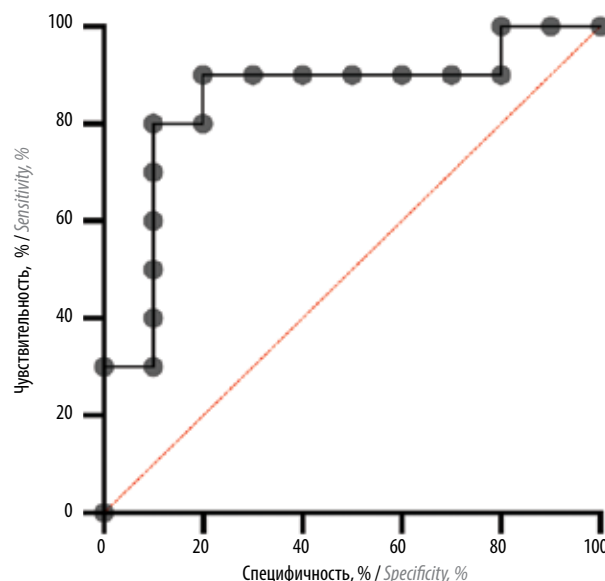


Рис. 4. ROC-кривая значимости отношения количества PD1-отрицательных CD20+ лимфоцитов к количеству PD1-положительных CD20+ лимфоцитов в качестве предиктора эффективности терапии эрибулином

Fig. 4. ROC curve of the significance of the ratio of the number of PD1-negative CD20+ lymphocytes to the number of PD1-positive CD20+ lymphocytes as a predictor of the effectiveness of eribulin therapy

Обсуждение

Поиск дополнительных критериев прогноза эффективности терапии эрибулином у больных РМЖ является актуальным. В нашем исследовании мы оценивали предиктивную значимость иммунологических параметров микроокружения опухоли как маркеров терапевтической эффективности применения эрибулина у пациентов с местно-распространенным или метастатическим трижды негативным РМЖ. Известно, что высокий уровень TILs у больных трижды негативным РМЖ сопряжен с лучшей общей выживаемостью (отношение рисков 0,58 (95 % ДИ 0,48–0,71)) и выживаемостью без болезни (отношение рисков 0,66 (95 % ДИ 0,57–0,76)) [9]. Более того, подобная связь справедлива для TILs, экспрессирующих PD1. Полагают, что экспрессия PD1 указывает на повышенную иммунологическую противоопухолевую активность и является благоприятным прогностическим признаком [10]. Однако в нашем исследовании уровень TILs не различался у пациентов с длительным и коротким ответом на терапию эрибулином, как не различалась и частота встречаемости различных субпопуляций лимфоцитов, при этом значение имело отношение количества PD1-отрицательных к количеству PD1-положительных В-лимфоцитов. Большая доля PD1-положительных В-лимфоцитов в микроокружении опухоли являлась независимым предиктором длительного ответа на терапию эрибулином у больных местно-распространенным или метастатическим трижды негативным РМЖ. Известно, что эрибулин обладает иммуномодулирующим

Таблица 2. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ значимости клинических, патологических и иммунологических параметров как предикторов длительного ответа на терапию эрибулином у больных с местно-распространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы

Table 2. Univariate and multivariate regression analysis of the significance of clinical, pathological and immunological parameters as predictors of long-term response to eribulin therapy in patients with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer

Параметр Parameter	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Менструальная функция (менопауза против сохранной) Menstrual function (menopause vs preserved)	19,60	2,25–167,23	0,009	2,54	0,41–15,87	0,398
Параметр Т (3–4 против 1–2) T parameter (3–4 vs 1–2)	3,02	1,10–9,19	0,032	0,78	0,45–2,86	0,287
Параметр N (1–3 против 0) N parameter (1–3 vs 0)	1,00	0,67–3,08	1,000	—		
Параметр М (1 против 0) M parameter (1 vs 0)	0,18	0,01–1,98	0,245	—		
Уровень Ki-67 (>50 против <50) Ki-67 level (>50 vs <50)	0,81	0,76–1,17	0,998	—		
Неoadъювантная терапия («есть» против «нет») Neoadjuvant therapy (yes vs no)	0,34	0,02–4,52	0,367	—		
Отношение количества PD1– CD20+ лимфоцитов к количеству PD1+ CD20+ лимфоцитов (>5,5 против <5,5) The ratio of the number of PD1– CD20+ lymphocytes to PD1+ CD20+ lymphocytes (>5.5 vs <5.5)	6,00	1,54–43,11	0,012	15,32	1,66–158,33	0,024

эффектом в ткани опухоли. Показано, что терапия эрибулином приводит к снижению количества Т-регуляторных лимфоцитов и M2-макрофагов, а кроме того, может вызывать смену PD-L1 статуса опухоли с положительного на отрицательный [7]. Наличие В-лимфоцитов в микроокружении является свидетельством течения неблагоприятной иммуновоспалительной реакции Th2-типа. Судя по большому количеству функционально неактивных В-лимфоцитов, экспрессирующих PD1, в группе пациентов с лучшей выживаемостью, возможно предположить, что мишенью действия эрибулина является неблагоприятная иммуновоспалительная реакция Th2-типа, проявления которой подавляются препаратом. Проведенное нами исследование позволило выявить возможный простой

предиктивный критерий эффективности терапии эрибулином у больных местно-распространенным или метастатическим трижды негативным РМЖ. Для подтверждения предиктивной ценности обнаруженного маркера требуется проведение проспективных исследований.

Заключение

Исследование показало, что с чувствительностью 80,0 % и специфичностью 90,0 % эффективность терапии эрибулином при трижды негативном инвазивном РМЖ можно прогнозировать на основе оценки соотношения количества PD1-отрицательных и PD1-положительных В-лимфоцитов в микроокружении опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuznetsov G., Towle M.J., Cheng H. et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res* 2004;64(16):5760–6.
2. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):253–65.
3. Hüsemann L.C., Reese A., Radine C. et al. The microtubule targeting agents eribulin and paclitaxel activate similar signaling pathways and induce cell death predominantly in a caspase-independent manner. *Cell Cycle* 2020;19(4):464–78. DOI: 10.1080/15384101.2020.1716144.
4. Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T. et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *J Br J Cancer* 2014;110(6):1497–505.
5. Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesilate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014;105(10):1334–42. DOI: 10.1111/cas.12488.
6. Kashiwagi S., Asano Y., Goto W. et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer. *PLoS One* 2017;12(2):e0170634. DOI: 10.1371/journal.pone.0170634.
7. Goto W., Kashiwagi S., Asano Y. et al. Eribulin promotes antitumor immune responses in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2018;38(5):2929–38.
8. Dieci M.V., Radosevic-Robin N., Fineberg S. et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. 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.
9. Gao G., Wang Z., Qu X., Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):179. DOI: 10.1186/s12885-020-6668-z.
10. Brockhoff G., Seitz S., Weber F. et al. The presence of PD-1 positive tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancers is associated with a favorable outcome of disease. *Oncotarget* 2017;9(5):6201–12. DOI: 10.18632/oncotarget.23717.

Вклад авторов

Л.А. Таширева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Н.О. Попова, В.В. Алифанов, В.Е. Гольдберг, Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова, А.Г. Манихас, Д.М. Пономаренко, Н.В. Левченко, Е.И. Россиха, С.Ю. Красильникова, М.А. Зафиров: набор клинического материала, получение данных для анализа; В.М. Перельмутер: анализ полученных данных, научное редактирование рукописи.

Authors' contribution

L.A. Tashireva: development of research design, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text of the article; N.O. Popova, V.V. Alifanov, V.E. Goldberg, E.I. Kovalenko, E.V. Artamonova, A.G. Manikhas, D.M. Ponomarenko, N.V. Levchenko, E.I. Rossokha, S.Yu. Krasilnikova, M.A. Zafirova: selection of clinical material, obtaining data for analysis; V.M. Perelmutter: analysis of the data obtained, scientific editing of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 7 от 01.04.2019). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 7 dated 01.04.2019). All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65



Вопросы объема лимфодиссекции при раке молочной железы после неoadъювантного системного лечения

А.А. Божок^{1,2}, О.Н. Царев³, С.А. Майсурадзе³, А.И. Гиль²

¹ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России; Россия, 190100 Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4;

³ГАОУ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Алла Александровна Божок allabozhok@mail.ru

Закономерным следствием достижений системной предоперационной терапии рака молочной железы является деэскалация хирургического лечения. Все большее распространение получают удаление и исследование ограниченного количества подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) после неoadъювантной терапии и отказ от лимфаденэктомии при отсутствии метастатического поражения. Проведенные исследования доказали информативность и безопасность стандартных методик биопсии сигнальных ЛУ после неoadъювантного лечения при cN0. При cN1 и регрессе изменений в результате неoadъювантного лечения стандартные методики оценки состояния ЛУ оказались несостоятельны. Применение комбинированных методов двойной детекции и увеличение количества исследованных ЛУ до 3 и более повысили информативность методики и позволили снизить частоту ложноотрицательных результатов. Отдаленные результаты, вопросы методологии исследования ЛУ, лучевой терапии в этой группе пациентов требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: неoadъювантная терапия, рак молочной железы, биопсия сигнальных лимфатических узлов, таргетная лимфодиссекция, подмышечная лимфаденэктомия

Для цитирования: Божок А.А., Царев О.Н., Майсурадзе С.А., Гиль А.И. Вопросы объема лимфодиссекции при раке молочной железы после неoadъювантного системного лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):56–65. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65.

Questions of axillary region surgery in breast cancer patients after systemic neoadjuvant therapy

A.A. Bozhok^{1,2}, O.N. Tsarev³, S.A. Maysuradze³, A.I. Gil²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

²L.G. Sokolov Northwestern Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 4 Prospekt Kultury, Saint Petersburg 194100, Russia;

³Multicare Medical Center "Medical City"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia

Contacts: Alla Aleksandrovna Bozhok allabozhok@mail.ru

As a consequence of the advances in systemic neoadjuvant therapy of breast cancer is the de-escalation of surgical treatment. The study of a limited number of axillary lymph nodes after neoadjuvant therapy and refusal of lymphadenectomy in the absence of metastatic lesions is becoming more common. The published studies have proven the informativeness and safety of standard techniques of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment for cN0 patients. For group cN1 and regression of metastases after neoadjuvant treatment, standard sentinel lymph node biopsy techniques have failed. The use of combined methods of double detection and an increase in the number of examined lymph nodes to 3 and more increased the detection rate of sentinel node biopsy after neoadjuvant therapy and reduced false-negative rate. Long-term results, questions of methodology lymph nodes evaluation, radiation therapy in this group of patients require further investigation.

Key words: neoadjuvant therapy, breast cancer, sentinel lymph node biopsy, targeted lymph node dissection, axillary lymph node dissection

For citation: Bozhok A.A., Tsarev O.N., Maysuradze S.A., Gil A.I. Questions of axillary region surgery in breast cancer patients after systemic neoadjuvant therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):56–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65.

Введение

На протяжении длительного времени стандартным объемом хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) оставалась радикальная мастэктомия, включающая удаление всей ткани молочной железы с покрывающей ее кожей, а также подмышечного лимфоколлектора, который является основным для этого органа. Значительный шаг вперед был сделан в 90-е годы прошлого века, когда повсеместное распространение получили органосохраняющие операции, доказавшие свою безопасность в ряде крупных рандомизированных исследований [1–4]. Переворот в хирургии лимфатического коллектора произвела техника биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), которая прошла длительную эволюцию в I декаде нашего века от простой методики с применением красителя до усовершенствованных комбинированных технологий, существенно снижающих вероятность ошибочного заключения. Сегодня применение БСЛУ является обязательным условием работы специализированной клиники, занимающейся лечением РМЖ. Следует отметить, что эта технология разработана для ранних форм РМЖ без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ).

Достижения фундаментальной онкологии, выделение биологических подтипов РМЖ, создание таргетных препаратов привели к широкому применению системного лечения на предоперационном этапе. Сегодня более половины больных с впервые установленным диагнозом РМЖ получают тот или иной вид неoadъювантной системной терапии (НСТ), причем с великолепными результатами. Применение современных комбинированных режимов позволяет получить полный клинический и даже морфологический регресс при трижды негативном и HER2-экспрессирующем РМЖ в 50–70 % случаев [5]. Закономерно перед хирургами остро встали вопросы изменения объема вмешательства у этой особой категории больных. Ведь очевидно, что традиционные подходы, требующие удаления всей ткани молочной железы и всего лимфатического коллектора, не соответствуют ситуации.

Установлено, что неoadъювантное лечение существенно снижает частоту обнаружения локорегионарных метастазов. В исследовании NSABP B-18 [6] было показано, что после 4 циклов стандартной в то время неoadъювантной химиотерапии в режиме доксорубицин + циклофосфамид у 89 % больных с исходно метастатически пораженными ЛУ был достигнут полный

клинический регресс, а у 44 % метастазы не определялись при морфологическом исследовании. Различные режимы неoadъювантной химиотерапии позволяют получить полный морфологический регресс в 30–50 % случаев документированного поражения лимфатических узлов [7–9].

Высокая диагностическая ценность и безопасность БСЛУ у первичных больных РМЖ хорошо изучена. Возможности же применения этой техники после неoadъювантного лечения потребовали дополнительного изучения, поскольку условия применения, состояние тканей, местная анатомия существенно меняются после лекарственной терапии. Следовательно, можно ожидать несколько другой результативности методики.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии при cN0

С целью оценки информативности методики БСЛУ у больных после НСТ в 2003 г. было инициировано исследование GANEA [10]. Включались больные РМЖ с любым размером опухоли, за исключением воспалительных форм, со статусом N0 и N1. Использовался комбинированный метод БСЛУ – с помощью красителя и радиодетекции, препараты вводились субареоларно или в проекции опухоли. Всем 176 пациентам после удаления сигнальных ЛУ выполнялась стандартная подмышечная лимфаденэктомия (ЛАЭ). Результаты исследования несколько разочаровали. Среднее количество сигнальных ЛУ в исследовании было 1,9, что в последующем вызвало критические замечания. Уровень детекции (т. е. возможность определить сигнальный ЛУ) составил 90,1 %, причем при N0 этот показатель был вполне удовлетворительным – 94,6 %, а при N1 катастрофически снижался до 81,5 %. Уровень ложноотрицательной ошибки (т. е. отсутствие метастазов в сигнальных ЛУ при их наличии в других удаленных) в общей группе оказался довольно высоким – 11,5 %, в основном статистику испортила та же группа N1, где ложноотрицательные результаты были получены у 15 % больных, тогда как при N0 показатель был более приемлемым – 9,4 %. Полученные результаты свидетельствовали о несостоятельности изолированной методики БСЛУ при наличии исходного поражения ЛУ независимо от результата неoadъювантного лечения. Для категории же cN0 этот метод оказался вполне подходящим и по информативности существенно не отличался от такового в группе первичных

больных РМЖ. Наиболее популярное объяснение низкой информативности БСЛУ после НСТ у больных категории cN1/N2 — изменение лимфооттока вследствие фиброизирования лимфатических путей, обструкции их клеточным материалом или опухолевыми эмболами в процессе лечения, а также неоднородный ответ на лечение в различных ЛУ, что представляется вполне вероятным объяснением непозволительно высокого уровня ложноотрицательных заключений [11, 12].

Опубликованные в последующем метаанализы, которые обобщили результаты многочисленных исследований с общей численностью пациентов более 6000, подтвердили информативность БСЛУ у больных категории cN0 после НСТ, сопоставимую с таковой у первичных больных: уровень детекции 90–96 % и уровень ложноотрицательных заключений 6–12 % [13–17].

Данных о безопасности и отдаленных результатах выполнения БСЛУ после НСТ у больных РМЖ категории cN0 пока не так много. Первое проспективное исследование этого вопроса GANEA 2, которое включало 432 больных категории cN0, после 3-летнего наблюдения сообщило о единственном регионарном рецидиве, что составило 0,2 % [18, 19]. Еще 2 одноцентровых исследования продемонстрировали также крайне низкий уровень локорегионарных рецидивов после БСЛУ в этой группе [20, 21] (табл. 1).

Таблица 1. Частота регионарных рецидивов после биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии в группе cN0 [19–21]

Table 1. Local recurrence rate after sentinel lymph node biopsy and neoadjuvant systemic therapy in the cN0 group [19–21]

Автор Author	Число пациентов Number of patients	Средняя продолжительность наблюдения, мес Mean follow-up time, months	Частота регионарных рецидивов, % Local recurrence rate, %
J. Classe et al., 2019	419	36	0,2
K. Hunt et al., 2009	575	47	1,2
H. Nogi et al., 2017	183	51	0

Таким образом, получено достаточно данных, чтобы с высокой степенью достоверности зафиксировать практически идентичные таковым в группе первичных больных информативность и безопасность выполнения БСЛУ после НСТ в группе cN0.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии при cN+

Относительно категории cN+ ситуация не столь однозначна. Как уже было отмечено, в этой группе

зафиксирован гораздо более низкий уровень детекции сигнальных ЛУ после проведения НСТ, а также более высокий уровень ложноотрицательных заключений.

Начнем с того, что ни один из современных методов визуализации не обладает достаточной точностью в оценке ЛУ после НСТ и не может заменить БСЛУ. Наиболее показательны данные J.F. Boileau и соавт. (2015), которые сравнили диагностическую точность (отношение больных, у которых состояние сигнальных ЛУ совпало с реальным состоянием лимфатического коллектора, к числу всех больных с хотя бы 1 определенным сигнальным ЛУ) при применении различных методов исследования [22] (табл. 2).

Таблица 2. Оценка состояния лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии [22]

Table 2. Assessment of lymph nodes after neoadjuvant systemic therapy [22]

Показатель Parameter	Частота ложноотрицательных заключений, % False negative rate, %	Диагностическая точность, % Diagnostic accuracy, %
Данные пальпации Palpation	82	45
Ультразвуковое исследование Ultrasound	47	62
Биопсия сигнальных лимфатических узлов Sentinel lymph node biopsy	8	95

Попытки использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) с целью оценки ЛУ также не увенчались успехом. J. Weber и соавт. (2017) [23] провели оценку диагностической точности МРТ в оценке состояния ЛУ после НСТ у 65 больных с подтвержденными метастазами. Уровень ложноотрицательных заключений составил 17 %, уровень ложноположительных — 32 %. Авторы оценили МРТ как метод с низкой диагностической точностью для предсказания полного морфологического регресса как в ЛУ, так и в молочной железе, и отвергли возможность его использования в качестве альтернативы морфологическому исследованию. В метаанализе исследований МРТ в оценке состояния ЛУ после НСТ также была получена неудовлетворительная диагностическая точность — 83 % [24].

Если морфологическое исследование ЛУ после НСТ неизбежно, как получить наиболее демонстративный материал для исследования методически правильно и уменьшить тот уровень ошибок, которые демонстрируют стандартные техники БСЛУ? В табл. 3 представлены результаты крупных проспективных многоцентровых исследований, изучавших этот вопрос.

Таблица 3. Результаты исследований биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных категории cN+, достигших полного клинического регресса после неoadъювантной системной терапии

Table 3. Results of sentinel lymph node biopsy in cN+ patients who achieved clinical complete response after neoadjuvant systemic therapy

Показатель Parameter	GANEA 2 [19]	SENTINA [25]	SN FNAC [22]	ACOSOG Z1071 [26]
Число пациентов Number of patients	307	592	153	689
Категория больных Category of patients	cN1	cN1–2	cT0–3N1–2	cT0–4N1–2
Уровень детекции, % Detection rate, %	79,5	80,1	87,6	92,7
Частота ложноотрицательных заключений, % False positive rate, %	11,9	14,2	13,3	12,6

Примечание. ACOSOG – American College of Surgeons Oncology Group; GANEA 2 – Ganglion Sentinel Apres Chimiotherapie Neoadjuvante 2 (French); SENTINA – SENTinel NeoAdjuvant; SN FNAC – Sentinel Node biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy.

Note. ACOSOG – American College of Surgeons Oncology Group; GANEA 2 – Ganglion Sentinel Apres Chimiotherapie Neoadjuvante 2 (French); SENTINA – SENTinel NeoAdjuvant; SN FNAC – Sentinel Node biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy.

Как видно, БСЛУ в группе больных с исходно метастатически пораженными ЛУ вызывала определенные затруднения – уровень детекции варьировал от 79,5 до 92,7 % и был существенно ниже по сравнению с категорией cN0. Частота ложноотрицательных заключений превышала 10 % и была неприемлемой, так как прямым следствием является увеличение риска развития региональных рецидивов. Очевидно, что эта группа требует иного методологического подхода.

При более подробном анализе оказалось, что с увеличением количества сигнальных ЛУ снижается частота ложноотрицательных заключений (табл. 4). Исследование только 1 ЛУ приводило к ложноотрицательной ошибке 18,2 % в исследовании SN FNAC, 31,5 % в исследовании ACOSOG Z1071, 24,3 % в исследовании SENTINA. Необходимо отметить, что данное наблюдение неспецифично и характерно также для первичных больных [27]. Исследование 3 и более сигнальных ЛУ позволило существенно снизить уровень ложноотрицательной ошибки – до 5 % в исследовании SN FNAC и до 9 % в исследовании ACOSOG Z1071. Кроме количества исследуемых ЛУ, значимое влияние на качество биопсии оказывала также ее методика. Применение двойной детекции в исследованиях SENTINA, SN FNAC, ACOSOG Z1071 позволило снизить частоту ложноотрицательных заключений с 16–20 % при однофакторной детекции до 5–11 % [22, 25, 26].

Еще один предлагаемый инструмент, позволяющий снизить уровень ложноотрицательных заключений, – применение иммуногистохимического (ИГХ) исследования сигнальных ЛУ дополнительно к стандартному. В исследовании SN FNAC [22], в котором ИГХ-исследование было обязательным, 63 % микрометастазов и 100 % изолированных опухолевых клеток

Таблица 4. Зависимость уровня ложноотрицательных заключений от количества исследованных лимфатических узлов и метода детекции, %

Table 4. Association between false positivity rate and the number of lymph nodes examined/detection method, %

Показатель Parameter	ACOSOG Z1071 [26]	SENTINA [25]	SN FNAC [22]	GANEA 2 [19]
Простая детекция Conventional detection	20	16	16	Нет данных No data
Двойная детекция Double detection	11	9	5	Нет данных No data
1–2 лимфатических узла 1–2 lymph nodes	21	5	19	8
3 и более лимфатических узла ≥3 lymph nodes	9	Нет данных No data	5	Нет данных No data

выявлялись именно этим методом, а частота ложноотрицательных ошибок снижалась до 8,4 %. J.F. Fu и соавт. (2014) [28] также сообщили о снижении этого показателя с 16 до 8 % при применении ИГХ-исследования. Кроме того, очень важной находкой исследования SN FNAC было наблюдение, что после НСТ выявление остаточных метастатических изменений любого размера имеет значение, поскольку вероятность метастатического поражения за пределами сигнальных ЛУ напрямую связана с самим фактом резидуального поражения и не зависит от его размера. У первичных больных, напротив, наблюдается прямая связь между

размером изменений в ЛУ и экстранодальным поражением [29]. D.R. McCready и соавт. рекомендуют обязательное ИГХ-исследование при биопсии сигнальных ЛУ у больных категории cN+ после НСТ [29].

Интересной находкой исследования ACOSOG Z1071 [26] было изучение возможности маркировки метастатических ЛУ до начала лечения с помощью клипс. После лимфаденэктомии установленные метки удалось обнаружить лишь у половины больных, а после БСЛУ — у трети, но при этом авторы отметили, что маркировка существенно помогла в оценке статуса лимфоколлектора. Уровень ложноотрицательных заключений снижался до 7,4 % против 14 % в случаях, когда клипсы не устанавливались или не были обнаружены. Это направление представляется перспективным для усовершенствования методики исследования ЛУ у больных после НСТ. A.S. Caudle и соавт. (2016) [30] описали свой опыт удаления клипированных ЛУ дополнительно к БСЛУ, при этом уровень ложноотрицательных заключений составил лишь 1,4 %. Исследование только маркированного ЛУ сопровождалось также низким уровнем ошибки — 4,2 %, что вполне приемлемо.

Существуют и альтернативные методики маркировки: радиоактивным йодом, татуажом, магнитными частицами, использование интраоперационного ультразвукового исследования [31–33]. Пока технология несовершенна, наибольшие трудности возникают при поиске маркированного ЛУ после завершения НСТ — это удается лишь в 63–80 % случаев [34–36]. Сравнительные исследования с целью разработки оптимальной методики продолжаются. Вторая проблема заключается в том, что маркированные ЛУ не являются сигнальными на момент биопсии примерно у 20 % больных [30, 31, 34], поэтому комбинация 2 методик находит много сторонников. Необходимость маркировки ЛУ ставится под сомнение в тех случаях, когда используется двойная детекция и обнаружено 3 и более сигнальных ЛУ. Но если при детекции возникли затруднения и выявлено менее 3 узлов, исследование маркированного ЛУ способно спасти ситуацию и снизить вероятность ошибки. В 2018 г. в рекомендации NCCN была включена опция маркировки метастатических ЛУ татуировкой или клипсами перед началом НСТ [37]. Направление маркировки в настоящее время активно изучается. Образовалась даже специальная терминология применительно к исследованию регионарного лимфоколлектора после НСТ в связи с многообразием методических подходов. Под «таргетной биопсией лимфатических узлов» подразумевают удаление и исследование в качестве наиболее показательных только маркированных до начала НСТ метастатических ЛУ. Под термином «таргетная лимфодиссекция» понимают комбинацию БСЛУ и таргетной биопсии.

И наконец, в 2017 г. S.R. Tee и соавт. [38] представили метаанализ, обобщив результаты 13 исследований применения БСЛУ у больных РМЖ с клиническим регрессом метастазов в ЛУ после НСТ. Почти все исследования были проспективными и включали результаты лечения 1921 пациентки. Обязательным условием были морфологическая верификация метастатического поражения до лечения, а также выполнение полной подмышечной лимфодиссекции для оценки истинного состояния лимфоколлектора. Полный морфологический регресс опухолевого роста в ЛУ варьировал от 26 до 47,6 %. Уровень детекции по результатам метаанализа составил 90 % с очень большим разбросом — от 78 до 98 %, а частота ложноотрицательных заключений оказалась достаточно стабильной — в среднем 14 %: при простой детекции 19 %, при двойной — 11 %. При обобщенном анализе зависимости этого показателя от количества сигнальных ЛУ оказалось, что при исследовании 1 ЛУ ошибочное заключение о полном регрессе было получено в 20 % случаев, при исследовании 2 ЛУ — в 12 %, при исследовании 3 и более ЛУ — в 4 %.

Безусловно, кроме информативности применения этой методики у больных категории cN+ необходимо оценить ее безопасность. Данных пока немного, так как проведенные исследования были посвящены оценке информативности БСЛУ и требовали выполнения лимфаденэктомии. V. Galimberti и соавт. в 2016 г. [39] опубликовали результаты наблюдения при средней продолжительности 61 мес за 70 больными cN+, у которых при БСЛУ не было выявлено резидуальных изменений и не выполнялась аксиллярная лимфодиссекция. Не было зафиксировано ни одного регионального рецидива. Итальянская группа исследователей под руководством S. Kahler-Ribeiro-Fontana в 2021 г. [40] сообщила о результатах 9-летнего наблюдения: 1,8 % регионарных рецидивов после выполнения БСЛУ в группе больных cN+ и 1,5 % в группе cN0, причем в случае полного морфологического регресса в сигнальных ЛУ не выполнялась не только лимфаденэктомия, но и лучевая терапия.

Отбор пациентов для проведения неоадъювантной системной терапии с целью избежать лимфаденэктомии

Крайне важным является вопрос целесообразности НСТ в каждом конкретном случае. У первичных больных без явных клинических признаков поражения ЛУ во время операции необходимость в ЛАЭ возникает при обнаружении 3 и более метастазов или экстранодального распространения, в остальных случаях альтернативой лимфаденэктомии является лучевая терапия. В исследовании ACOSOG Z0011 лишь 16 % первичных больных cN0 нуждались в выполнении лимфаденэктомии [41]. Было отмечено, что вероятность обнаружения

множественных регионарных метастазов в ЛУ после БСЛУ и, соответственно, необходимость ЛАЭ у первичных больных не зависят от возраста, экспрессии гормональных рецепторов или HER2 в опухоли [42]. Следовательно, при cN0 показания к проведению НСТ определяются преимущественно характеристиками и размером первичной опухоли.

При cN+ при решении вопроса о целесообразности НСТ крайне важно оценивать вероятность достижения полного регресса и отказа от ЛАЭ. Если при трижды негативном и HER2-экспрессирующем РМЖ выбор в пользу НСТ достаточно очевиден, то в случаях ER+/HER2– опухолей он гораздо сложнее. В случаях после НСТ даже при минимальном метастатическом поражении в общей группе больных безотносительно рецепторного статуса высока вероятность экстраанодального распространения и, следовательно, стандартным объемом оперативного лечения является ЛАЭ. Таким образом, назначив НСТ в случае даже минимального метастатического поражения и не получив полного регресса, мы лишаем пациента возможности сократить объем вмешательства и заменить его лучевой терапией. К проведению НСТ у первичных больных с ER+/HER2– опухолями следует относиться очень взвешенно.

G. Motagna и соавт. (2020) [43] исследовали вероятность выполнения информативной БСЛУ (исследования 3 и более ЛУ) и полного регресса в группе из 630 больных cN+ после НСТ. У 91 % пациентов после завершения НСТ наблюдался полный клинический регресс в ЛУ и была выполнена БСЛУ. В 7 % случаев не удалось выполнить адекватную БСЛУ, так как было исследовано менее 3 ЛУ. Независимыми факторами, ассоциированными с неудачами БСЛУ, были повышенный индекс массы тела и лимфоваскулярная инвазия в опухоли, выявленная в биопсийном материале или при окончательном морфологическом исследовании. Полный морфологический регресс опухолевого роста в ЛУ был зарегистрирован в 46 % случаев, в 41 % случаев удалось выполнить адекватную БСЛУ и избежать ЛАЭ. БСЛУ с подтверждением полного регресса и отказ от ЛАЭ произошли в 20 % случаев HR+/HER2– опухолей, 44 % трижды негативных, 55 % HR+/HER2+ и 78 % HR–/HER2+ опухолей ($p < 0,001$). Независимыми факторами, ассоциированными с достижением полного регресса метастазов в ЛУ после НСТ, были высокая степень гистологической злокачественности, молекулярный тип опухоли и лимфоваскулярная инвазия (табл. 5). Наименьшая вероятность успеха НСТ наблюдались при G₁₋₂, ER+/HER2– опухолях и наличии лимфоваскулярной инвазии.

Предпринимаются попытки в группе ER+/HER2– опухолей выделить подгруппу с наибольшей вероятностью достижения полного регресса [44]. В исследовании O.A. Petruolo и соавт. (2017) из 402 таких

больных, получавших традиционные антрациклин- и таксансодержащие режимы НСТ, полный морфологический регресс был достигнут лишь у 5 %, в частности в молочной железе – у 7 %, в ЛУ – у 15 %. Единственным независимым фактором, предсказывающим регресс в ЛУ, была высокая степень злокачественности (табл. 6). Отсутствие рецепторов прогестерона и инвазивный протоковый тип также увеличивали вероятность регресса, но различия не достигли достоверных значений. Авторы предлагают использовать эти критерии для принятия решения о целесообразности НСТ у больных ER+/HER2– РМЖ. Необходимо также отметить, что в ряде исследований отмечена равная эффективность в этой группе больных неoadъювантной химио- и эндокринотерапии, вероятность достижения полного регресса в ЛУ примерно одинакова и составляет 11–18 % [43, 45].

Таблица 5. Независимые факторы предсказания достижения полного морфологического регресса в лимфатических узлах в группе cN1 [43]
Table 5. Independent prognostic factors for achieving morphological complete response in lymph nodes in the cN1 group [43]

Показатель Parameter	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval)	p
Подтип ER+/HER2– референсный: ER+/HER2– subtype as reference:		
ER+/HER2+	3,93 (2,40–6,44)	<0,001
ER–/HER2+	8,24 (4,16–16,3)	<0,001
ER–/HER2–	1,99 (1,15–3,46)	0,01
Лимфоваскулярная инвазия Lymphovascular invasion	0,28 (0,18–0,43)	<0,001
G ₃ /референсные G ₂ /G ₁ G ₃ /reference G ₂ /G ₁	2,51 (1,60–3,94)	<0,001

Таблица 6. Частота полного морфологического регресса в лимфатических узлах в различных группах пациентов с ER+/HER2– опухолями [44]
Table 6. Frequency of morphological complete response in lymph nodes in different groups of patients with ER+/HER2– tumors [44]

Тип опухоли Tumor type	pCR (n = 301)	p
PP+/G ₃ PR+/G ₃	14 % (16/117)	<0,0001
PP+/G ₁₋₂ PR+/G ₁₋₂	8 % (8/98)	
PP–/G ₃ PR–/G ₃	35 % (17/48)	
PP–/G ₁₋₂ PR–/G ₁₋₂	0 % (0/29)	

Примечание. PP – рецепторы прогестерона.
Note. PR – progesterone receptors.

Нерешенные вопросы

Всегда ли нужна лучевая терапия при резидуальном поражении ЛУ? Доказано, что лучевая терапия является безопасной альтернативой лимфаденэктомии у первичных пациентов с 1–2 метастатическими узлами [46]. Безопасность применения лучевой терапии в группе больных с одиночными резидуальными метастазами после НСТ вместо лимфаденэктомии остается под вопросом. Можно предположить, что резистентные к проведенной терапии остаточные очаги опухолевого роста могут приводить к более частым локальным рецидивам. Практически все рекомендации предписывают обязательную лучевую терапию после лимфаденэктомии при любой степени проявления резидуального поражения. Из исследований NSABP B18 и B27 [47] известно, что в случае cN+ независимо от объема операции частота местно-регионарных рецидивов была достаточно высокой в группе больных с резидуальным поражением ЛУ и при 10-летнем сроке наблюдения достигала 15–20 %, тогда как при pN0 этот показатель был 6–9 %. Это достаточно сильный аргумент в пользу агрессивного локорегионарного лечения в случае остаточной опухоли после НСТ, однако современная стратегия требует уточнения. С другой стороны, нужна ли лучевая терапия при ypN0, если исходно определялись метастатические ЛУ? Следует признать, что частота регионарных рецидивов после БСЛУ в этой группе пока требует дальнейшего изучения.

Два исследования проводятся в настоящее время. Alliance 011202 study [48] оценивает отдаленные результаты лучевой терапии в комбинации с ЛАЭ и без таковой при выявлении резидуальных изменений в сигнальных ЛУ, т.е. изучается возможность деэскалации лечения в этой группе. Исследование NSABP B-51/Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 1304 [49] должно ответить на вопрос, нужна ли лучевая терапия в случае полного регресса метастатических изменений после проведенной НСТ.

Тактика после выявления микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в ЛУ после проведенной НСТ также остается неясной. У первичных больных вероятность метастатического поражения других ЛУ крайне низка, и, следовательно, нет необходимости в выполнении лимфаденэктомии или лучевой терапии [50]. Но при остаточном поражении после НСТ ситуация иная. Неясно, как расценивать эти очаги — как незначительное проявление болезни или резистентные клоны макрометастазов? J.F. Voileau и соавт. (2015) [22], Т.А. Моо и соавт. (2018) [51] показали, что вероятность существования дополнительных очагов метастатического поражения при микрометастазах после НСТ такая же, как при обнаружении макрометастазов, и превышает 60 %. Следовательно, необходимы дополнительные локальные лечебные мероприятия. Обнаружение изолированных опухолевых клеток после

НСТ достаточно редкое явление, и его значение остается неясным.

Какова оптимальная методика поиска ЛУ для исследования с целью отказа от лимфаденэктомии после НСТ при cN+? Как уже упоминалось, в процессе НСТ лимфоколлектор в подмышечной области, исходно пораженный метастатическим процессом, претерпевает значимый патоморфоз вследствие гибели опухолевых масс, воспалительного процесса, фиброзирования ЛУ и сосудов, формирования новых коллатералей и изменения лимфооттока. Понятны сложности исследования состояния ЛУ с целью доказать полный морфологический регресс при благоприятной клинической картине после НСТ и избежать полной лимфодиссекции. Активный поиск привел к определенным решениям, а именно к исследованию большего количества ЛУ, применению двойной детекции сигнальных ЛУ, комбинации удаления маркированных ЛУ БСЛУ. Для маркировки применяются многочисленные методики. И эти подходы имеют определенный успех, однако ставят перед хирургами слишком много условий и тем самым ограничивают возможность их применения. Необходима разработка более прецизионных технологий, простых в исполнении. В 2020 г. на очередной конференции ESSO N. Barry и соавт. [52] представили результаты оригинального проспективного исследования. Тестировалась гипотеза, что таргетная биопсия ЛУ не уступает по информативности таргетной аксиллярной лимфодиссекции, т.е. комбинации удаления маркированных ЛУ и БСЛУ. Ста пятидесяти одной пациентке, которой перед НСТ были установлены метки в пораженные ЛУ, была выполнена таргетная лимфодиссекция маркированных ЛУ в сочетании с БСЛУ методом двойной детекции (использовался краситель и Tc-99). Маркированные ЛУ удалось обнаружить у 146 (97 %) пациенток. У 141 (97 %) больной результат исследования маркированного ЛУ совпал с результатами комбинированной биопсии и/или лимфодиссекции, если она выполнялась. Лишь в 5 случаях не было метастатических изменений в маркированных ЛУ, но они были обнаружены в сигнальных или других ЛУ после полной лимфодиссекции. Уровень ложноотрицательной ошибки при использовании лишь таргетной биопсии составил 6,8 % (5/73). Авторы считают свое предположение доказанным и делают вывод, что таргетная биопсия ЛУ может быть самостоятельным методом оценки состояния лимфоколлектора после НСТ, более простым и менее травматичным по сравнению с комбинированным.

В исследовании ILINA [53] авторы оценивали результаты применения комбинированной методики у 148 больных. Ложноотрицательное заключение было получено в 20,8 % случаев сигнальной биопсии (двойная детекция) и в 9,7 % случаев таргетной биопсии; наилучшие результаты — 4,2 % — наблюдались при комбинации

2 методик. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, посвященные изучению оптимальной методики изучения статуса ЛУ у больных cN+ после НСТ, а также различных видов маркировки метастатических ЛУ перед НСТ.

Можно ли выполнять биопсию сигнальных ЛУ с целью отказа от ЛАЭ после НСТ при местно-распространенных формах (cT4N2–3)? Известно, что частота полного морфологического регресса как первичной опухоли, так и метастазов в ЛУ после НСТ одинакова при ранних и местно-распространенных формах и зависит в основном от биологического типа опухоли [54, 55]. Следовательно, эту группу больных можно рассматривать в качестве кандидатов для деэскалации хирургического лечения. В настоящее время инициированы исследования оценки информативности выполнения БСЛУ после НСТ в этой группе больных; результаты ожидаются.

Заключение

У больных категории cN0 после проведенной НСТ БСЛУ может выполняться в стандартном варианте и по информативности практически совпадает с результатами у первичных больных. В случаях перехода cN1 в результате НСТ в ypN0 обычный вариант БСЛУ сопровождается высоким уровнем ложноотрицательных ошибок и требует модификации – применения

комбинированной методики с двойным контрастированием и исследования 3 и более ЛУ. При соблюдении этих условий выполнение БСЛУ у больных категории cN1 после успешной НСТ одобрено наиболее крупными сообществами: NCCN, St. Gallen Consensus Conference, ESMO [37, 56, 57]. В случаях любых резидуальных изменений в ЛУ, включая микрометастазы и изолированные опухолевые клетки, показана лимфаденэктомия. Она же остается в настоящее время стандартом при cT4, cN2–3 даже в случаях полного клинического регресса после НСТ. Частота локорегионарных рецидивов у таких больных остается неясной, наблюдение продолжается. Лечебная стратегия в каждом конкретном случае определяется вероятностью достижения морфологического регресса. При ER+/HER2– опухолях в настоящее время в большинстве случаев предпочтительнее хирургическое лечение на 1-м этапе, лишь у трети больных с отсутствием рецепторов прогестерона в опухоли и высокой степенью злокачественности существует вероятность избежать лимфаденэктомии. Напротив, при трижды негативных и HER2–экспрессирующих опухолях НСТ существенно увеличивает шанс деэскалации хирургического лечения и, кроме того, позволяет выделить группу высокого риска с резидуальным опухолевым поражением, требующую постнеоадьювантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Чагунава О.Л. Сберегательные и органосохраняющие операции при раке молочной железы. Вопросы онкологии 1990;(5):535. [Semiglazov V.F., Chagunava O.L. Organ-sparing surgeries for patients with breast cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1990;(5):535. (In Russ.)].
2. Semiglazov V.F., Bozhok A.A., Eiermann V. et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally-advanced or inflammatory breast cancer participating in the neoadjuvant Herceptin (NOAH) study. Eur J Oncol 2011;37(10):856–63.
3. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. New Eng J Med 2002;347(16):1227–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989.
4. Gianni L., Zambetti M., Greco M. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res 2005;11(24):8715–21.
5. Boughey J.C., McCall L.M., Ballman K.V. et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. Ann Surg 2014;260:608–14.
6. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998;16:2672–85.
7. Kuerer H.M., Sahin A.A., Hunt K.K. et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1999;230:72–8.
8. Newman E.A., Sabel M.S., Nees A.V. et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. Ann Surg Oncol 2007;14:2946–52.
9. Newman L.A., Pernick N.L., Adsay V. et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. Ann Surg Oncol 2003;10:734–9.
10. Classe J.-M., Bordes V., Campion L. et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. J Clin Oncol 2009;27:726–32. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.3228.
11. Cohen L.F., Breslin T.M., Kuerer H.N. et al. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg Pathol 2000;24:1266–72.
12. Sharkey F.E., Addington S.L., Fowler L.J. et al. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. Mod Pathol 1996;9:893–900.
13. Xing Y., Foy M., Cox D.D. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg 2006;93:539–46. DOI: 10.1002/bjs.5557.
14. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P. et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant

- chemotherapy: Systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009;16:551–63.
15. Van Deurzen C.H., Vriens B.E., Tjan-Heijnen V.C. et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45:3124–30.
 16. Geng C., Chen X., Pan X. et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0162605. DOI: 10.1371/journal.pone.0162605.
 17. Tan V.K., Goh B.K., Fook-Chong S. et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2011;104:97–103.
 18. Classe J.-M., Loaec C., Alran S. et al. Sentinel node detection after neoadjuvant chemotherapy in patient without previous axillary node involvement (GANE 2 trial): follow-up of a prospective multi-institutional cohort. *SABCS 2016. Abstr.* S2-07.
 19. Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P. et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: The GANE 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:343–52.
 20. Nogi H., Uchida K.,imoto R. et al. Long-term follow-up of node-negative breast cancer patients evaluated via sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2017;17:644–9.
 21. Hunt K.K., Yi M., Mittendorf E.A. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558–66. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b8fd5e.
 22. Boileau J.F., Poirier B., Basik M. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33:258–64.
 23. Weber J.J., Jochelson M.S., Eaton A. et al. MRI and prediction of pathologic complete response in the breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2017;225:740–746.
 24. Marinovich M.L., Houssami N., Macaskill P. et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:321–33.
 25. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
 26. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310:1455–61.
 27. Martin R.C., Chagpar A., Scoggins C. et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005;241:1005–12.
 28. Fu J.F., Chen H.L., Yang J. et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e105316.
 29. McCready D.R., Yong W.S., Ng A. et al. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *JNCI* 2004;96:873–75.
 30. Caudle A.S., Yang W.T., Krishnamurthy S. et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016;34:1072–78.
 31. Diego E.J., McAuliffe P.F., Soran A. et al. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot study combining sentinel lymph node biopsy with radioactive seed localization of pre-treatment positive axillary lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1549–53.
 32. Donker M., Straver M.E., Wesseling J. et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261:378–82.
 33. Choy N., Lipson J., Porter C. et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:377–82.
 34. Boughey J.C., Ballman K.V., Le-Petross H.T. et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263:802–7.
 35. Nguyen T.T., Hieken T.J., Glazebrook K.N. et al. localizing the clipped node in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: early learning experience and challenges. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3011–6. DOI: 10.1245/s10434-017-6023-z.
 36. Hatrmann S., Reimer T., Gerber B. et al. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1307–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.035.
 37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. NCCN Fort Washington, 2018.
 38. Tee S.R., Devane L.A., Evoy D. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2018;105:1541–52.
 39. Galimberti V., Ribeiro Fontana S.K., Maisonneuve P. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:361–8.
 40. Kahler-Ribeiro-Fontana S., Pagan E., Magnoni F. et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(4):804–12. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.10.014.
 41. Dengel L.T., Van Zee K.J., King T.A. et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):22–7.
 42. Mamtani A., Patil S., Van Zee K.J. et al. Age and receptor status do not indicate the need for axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2016.
 43. Motagna G., Mamtani A., Morrow M. Selecting node-positive patients for axillary downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2020;27(11):4515–22.
 44. Petruolo O.A., Pilewski M., Morrow M. et al. Standard pathologic features can be used to identify a subset of estrogen receptor positive, HER2 negative patients likely to benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2556–62.
 45. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Прямое сравнение эффективности неoadъювантной эндокринотерапии и химиотерапии у постменопаузальных больных с гормонозависимым (ЭР+) раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2007;(3):28–37. [Semiglavov V.F., Semiglavov V.V., Dashyan G.A. et al. Direct comparison of the efficacy of neoadjuvant endocrine therapy and chemotherapy in postmenopausal patients with hormone-dependent (ER+) breast cancer. *Opekholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2007;(3):28–37. (In Russ.)].

46. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–10.
47. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. et al. Predictors of loco-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30:3960–6.
48. ClinicalTrials.gov. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.
49. Mamounas E.P., White J.R., Bandos H. et al. NSABP B-51/RTOG 1304: randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWRNRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):TPS1141.
50. Galimberti V., Cole B.F., Viale G. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1385–93.
51. Moo T.A., Edelweiss M., Hajiyeveva S. et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol* 2018;25:1488–94.
52. Barry N., McAuliffe P., Steiman J. et al. Directed sentinel lymph node biopsy using radioactive seed localization is reflective of remaining nodal status in a previously node positive axilla after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2020;20(Suppl 1):10.
53. Siso C., Esgueva A., Miranda I. et al. The technique of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer is crucial to reduce false-negative results: The ILINA Trial. *Ann Surg Oncol* 2020;20(Suppl 10):67.
54. Ng S., Sabel M., Hughes T. et al. Breast cancer axillary nodal burden prior to neoadjuvant therapy and implementation of targeted versus standard lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2020;20(Suppl 1):67.
55. Gentile L.F., Plitas G., Zabor E.C. et al. Tumor biology predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3896–902.
56. Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S. et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30(10):1541–57.
57. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.

Вклад авторов

А.А. Божок: написание статьи, подбор и анализ литературы;
О.Н. Царев, С.А. Майсурадзе, А.И. Гиль: подбор и анализ литературы, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.A. Bozhok: writing the article, analyzing relevant literature;
O.N. Tsarev, S.A. Maysuradze, A.I. Gil: analyzing relevant literature, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Божок / A.A. Bozhok: <https://orcid.org/0000-0002-1187-7989>
А.И. Гиль / A.I. Gil: <https://orcid.org/0000-0002-4728-6347>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.10.2021. Принята к публикации: 22.11.2021.

Article submitted: 28.10.2021. Accepted for publication: 22.11.2021.



Роль гипертермической внутрибрюшной химиотерапии в комбинации с интраперитонеальной порт-системой в лечении пациенток с распространенными формами рака яичников

В.В. Саевец^{1, 2}, А.В. Привалов^{1, 2}, А.В. Важенин^{1, 2}, А.Ю. Шаманова^{1, 2}, А.А. Мухин¹, А.В. Таратонов¹, Ю.А. Семенов^{2, 3}, Т.Н. Шамаева²

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

³Министерство здравоохранения Челябинской области; Россия, 454000 Челябинск, ул. Кирова, 165

Контакты: Валерия Владимировна Саевец lalili2013@mail.ru

Введение. Выживаемость пациенток со злокачественными новообразованиями яичников зависит от распространенности опухолевого процесса, объема хирургического лечения, размера остаточной опухоли. На 1-м этапе рекомендована «агрессивная» хирургическая тактика удаления всех макроскопически определяемых очагов опухоли с последующей противоопухолевой лекарственной терапией. Однако результаты лечения остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска новых методов лечения.

Цель исследования – провести оценку эффективности применения имплантируемых порт-систем для введения химиотерапии интраперитонеально в лечении пациенток с распространенными стадиями рака яичников.

Материалы и методы. Исследовано 37 случаев рака яичников IIIС стадии за период 2018–2019 гг. На 1-м этапе лечения проведена циторедуктивная операция. На 2-м этапе пациентки случайным образом были рандомизированы на 3 группы: 1-я группа ($n = 9$) – установка порт-системы + проведение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии; 2-я группа ($n = 11$) – проведение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии с последующей системной внутривенной химиотерапией; 3-я группа ($n = 17$) – группа контроля, введение противоопухолевых препаратов внутривенно. Время наблюдения – 27 мес. В группах исследования проанализированы показатели возрастного распределения, степени злокачественности новообразования, объема остаточной опухоли, безрецидивной выживаемости.

Результаты. Обнаружены тенденции к различиям в выживаемости без прогрессирования во всех группах исследования. В 1-й группе наблюдалось отсутствие рецидивов у всех пациенток. Во 2-й группе рецидивы составили 18,2 %, в 3-й группе – 23,5 %. В 1-й и 2-й группах преобладали случаи рака яичников G₃: 6 (66,7 %) и 6 (54,5 %) случаев; в 3-й группе – рак яичников G₁ (9 (52,9 %) случаев).

Обсуждение. Особенности химического состава и способа введения препарата повышают эффективность местного воздействия на опухолевые клетки. Введение цитостатических агентов в брюшную полость приводит к минимальной системной токсичности, что превосходит результаты стандартной внутривенной терапии.

Заключение. Обнаружено преимущество по безрецидивной выживаемости пациентов после проведения гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в сочетании с имплантируемой порт-системой в сравнении со стандартными методами лечения.

Ключевые слова: рак яичников, интраперитонеальная порт-система, гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия

Для цитирования: Саевец В.В., Привалов А.В., Важенин А.В. и др. Роль гипертермической внутрибрюшной химиотерапии в комбинации с интраперитонеальной порт-системой в лечении пациенток с распространенными формами рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):66–73. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-66-73.

Role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with an intraperitoneal port system in the treatment of patients with advanced ovarian cancer

V.V. Saevets^{1, 2}, A.V. Privalov^{1, 2}, A.V. Vazhenin^{1, 2}, A.Yu. Shamanova^{1, 2}, A.A. Mukhin¹, A.V. Taratonov¹, Yu.A. Semenov^{2, 3}, T.N. Shamaeva²

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskoy St., Chelyabinsk 454092, Russia;

³Ministry of Health of Chelyabinsk Region; 165 Kirova St., Chelyabinsk 454000, Russia

Contacts: Valeriya Vladimirovna Saevets lalili2013@mail.ru

Background. The survival rate of patients with ovarian malignancies depends on the prevalence of the tumor process, the volume of surgical treatment, and the size of the residual tumor. At the first stage, an «aggressive» surgical tactic of removing all macroscopically determined tumor foci with subsequent antitumor drug therapy is recommended. However, the results of treatment remain unsatisfactory, which dictates the need to search for new methods of treatment.

Objective: to evaluate the effectiveness of implantable port systems for intraperitoneal chemotherapy administration in the treatment of patients with advanced stages of ovarian cancer.

Materials and methods. 37 cases of stage IIIC ovarian cancer were studied for the period 2018–2019. At the first stage of treatment, a cytoreductive operation was performed. At the second stage, the patients were randomly randomized into three groups: group 1 ($n = 9$) – installation of a port system + hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion followed by intraperitoneal chemotherapy; group 2 ($n = 11$) – hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion followed by systemic intravenous chemotherapy; group 3 ($n = 17$) – control group, intravenous administration of antitumor drugs. The observation period is 27 months. In the study groups, the indicators of age distribution, the degree of malignancy of the neoplasm, the volume of the residual tumor, and the relapse-free survival were analyzed.

Results. Trends towards differences in progression-free survival were found in all study groups. In group 1, there was no relapse in all patients. In group 2, relapses amounted to 18.2 %, in group 3–23.5 %. G₃ ovarian cancer (6 (66.7 %) and 6 (54.5 %) cases, respectively) prevailed in groups 1 and 2; G₄ ovarian cancer (9 (52.9 %) cases) prevailed in group 3.

Discussion. Features of the chemical composition and method of administration of the drug increase the effectiveness of local exposure to tumor cells. The introduction of cytostatic agents into the abdominal cavity leads to minimal systemic toxicity, which exceeds the results of standard intravenous therapy.

Conclusion. An advantage in the relapse-free survival of patients after hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combination with an implantable port system was found in comparison with standard methods of treatment.

Key words: ovarian cancer, intraperitoneal port system, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion

For citation: Saevets V.V., Privalov A.V., Vazhenin A.V. et al. Role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with an intraperitoneal port system in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. Опухоли женской репродуктивной системы = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):66–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-66-73.

Введение

На сегодняшний день рак яичников (РЯ) в мире занимает 9-е место в структуре заболеваемости и 6-е место по смертности среди опухолей репродуктивной системы у женщин. Выживаемость больных РЯ зависит от стадии опухолевого процесса, объема выполненного хирургического лечения, этапа операции, раннего начала и оптимального проведения противоопухолевой лекарственной терапии в адъювантном режиме [1].

В Российской Федерации РЯ занимает 8-е место, «грубый» показатель заболеваемости РЯ в России в 2018 г. составил 18,19 случая на 100 000 женского населения, что в абсолютном выражении составило 14 318 новых случаев заболевания. Средний возраст женщин на момент установления диагноза – 59,3 года. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РЯ составил 11,14 случая на 100 000 женско-

го населения. Прирост показателя заболеваемости РЯ за предшествующие 10 лет (с 2008 г.) – 4,66 % [2].

В Челябинской области показатель заболеваемости РЯ в 2019 г. среди опухолей женского населения составил 20,12 случая на 100 000 населения, или 2,3 %. Среди первичных больных преобладали пациентки с III клинической стадией (34,57 %) [3].

Высокая запущенность РЯ обусловлена несколькими причинами. На сегодняшний день отсутствуют скрининговые программы для РЯ. Маркер СА-125 неспецифичен, и его определение не позволяет диагностировать данное заболевание на начальном этапе. РЯ имеет течение «ласкового убийцы», что характеризуется длительным отсутствием клинического проявления болезни, в связи с чем он диагностируется в большинстве случаев на запущенных стадиях (III–IV стадии) опухолевого процесса. РЯ невозможно заподозрить при гинекологическом осмотре на ранних стадиях,

что делает его «скрытым» от диагностики. Однолетняя летальность на протяжении десятка лет остается стабильной и составляет 22 %. В связи с этим необходимо уделять особое внимание современным методам инструментальной диагностики, которая позволит отобрать категорию пациенток на первичное хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции. Данная опция в ведущих клиниках позволила увеличить медиану продолжительности жизни с 30 мес до 5 лет [4–12]. Также важна оценка AGOSCORE для определения полноты ответа у пациенток с первым рецидивом РЯ. Это будет решающим фактором для определения тактики лечения у пациенток с рецидивом РЯ [13].

Основным клиническим признаком РЯ является асцит, который нередко является клиническим индикатором диссеминированного опухолевого процесса, изнуряющий пациентку и требующий эвакуации асцитической жидкости из брюшной полости. Местное введение химиопрепаратов в ряде исследований связано с высокими показателями безрецидивной выживаемости, хотя вопрос о данном методе остается дискуссионным.

Так, в 1996 г. [14] было опубликовано первое исследование, оценивающее эффективность внутрибрюшинной химиотерапии у пациенток с РЯ III стадии с проведенным неоптимальным хирургическим лечением (размеры остаточной опухоли составляли <2 см). В контрольной группе больные получали стандартное лечение, принятое в то время (циклофосфан и цисплатин внутривенно, суммарно 6 курсов). В исследуемой группе пациенткам вводился внутрибрюшинно препарат цисплатин, а циклофосфан – внутривенно 6 курсов. В связи с токсичностью запланированный объем лечения в каждой группе получили 58 % больных [14]. В 2006 г. в исследовании GOG104 [15] операция “second look” была выполнена 297 (54,4 %) пациенткам из 546. Полный патоморфологический ответ был зафиксирован у 47 и 36 % больных в группах внутрибрюшинной и внутривенной химиотерапии соответственно. Статистическое сравнение не было представлено в связи с небольшим числом пациенток, подвергшихся операции “second look”. Переносимость внутрибрюшинной терапии была существенно хуже в связи с местными осложнениями (боли в животе слабой и выраженной степени у 18 % больных). В то же время в группе внутрибрюшинной химиотерапии отмечалась более низкая частота нейтропении (40 % против 50 %) и ототоксичности (7 % против 14 %), что связано с меньшим системным воздействием платины [15].

В исследовании GOG114 приняли участие 462 пациентки с РЯ и резидуальной опухолью размером до 2 см. Пациентки были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – паклитаксел 135 мг/м² внутривенно в течение 24 ч, затем цисплатин 75 мг/м² внутривенно

1 раз в 21 день, 6 циклов; 2-я группа – 2 цикла препарата карбоплатин АUC6 внутривенно каждые 4 нед, паклитаксел 135 мг/м² внутривенно каждые 24 ч и цисплатин 100 мг/м² внутривенно 1 раз в 21 день, 6 циклов. Во 2-й группе исследования нейтропения, тромбоцитопения, желудочно-кишечная и метаболическая токсичность встречались чаще, чем в 1-й группе. В результате 18 % пациенток получили не более 2 курсов внутрибрюшинной химиотерапии. При этом показатели выживаемости без прогрессирования были выше у пациенток 2-й группы против показателей пациенток 1-й группы (медиана 28 мес против 22 мес; относительный риск 0,78; $p = 0,01$), как и показатели общей выживаемости (медиана 63 мес против 52 мес; относительный риск 0,81; $p = 0,05$) [15].

В 2006 г. были опубликованы результаты исследования GOG172 для пациенток с РЯ и первичной перитонеальной карциномой III стадии с неполной циторедукцией (R1). Всем пациенткам в 1-й день внутривенно вводили паклитаксел 135 мг/м² в течение 24 ч с последующей рандомизацией на 2 группы: 1 – введение во 2-й день цисплатина 75 мг/м² внутривенно; 2 – цисплатин 100 мг внутривенно + паклитаксел 60 мг/м². Лечение проводилось каждые 3 нед в течение 6 циклов с оценкой качества жизни. Такие побочные эффекты лечения, как боли III и IV степени, выраженная общая слабость, метаболическая, гематологическую, неврологическую токсичность, чаще отмечались в группе с интраперитонеальным введением химиопрепаратов, нежели в группе с внутривенным. Только 42 % пациенток группы с интраперитонеальным введением химиопрепаратов получили 6 циклов лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,3 и 23,8 мес ($p = 0,05$), а медиана общей выживаемости – 49,7 и 65,6 мес ($p = 0,03$) в группе внутривенного и интраперитонеального введения соответственно. Качество жизни было снижено в группе интраперитонеального введения, особенно после 4-го цикла и оставалось низким в течение 3–6 нед (но менее года) после окончания лечения [16].

Результаты исследования GOG172 показали снижение риска рецидивов опухоли на 28 %, а также преимущество в 16 мес по общей выживаемости для больных после оптимальной циторедуктивной операции (медиана общей выживаемости для интраперитонеального введения химиопрепаратов составила 66,9 мес, для внутривенного – 49,5 мес) [17].

В настоящее время продолжают 3 крупномасштабных рандомизированных исследования по изучению эффективности внутрибрюшинной химиотерапии на основе препарата карбоплатин АUC6. Ожидаются результаты изучения потенциала внутрибрюшинной химиотерапии при проведенном неоптимальном хирургическом лечении, а не только в случаях с оптимальной циторедукцией [17].

В исследовании GOG252 — крупнейшем рандомизированном исследовании эффективности внутрибрюшинной химиотерапии с участием 1560 пациенток с диагнозом РЯ, рака тела матки и первичной перитонеальной карциномы I–III стадии, с проведенной оптимальной и полной циторедукцией — достоверных различий в эффективности терапии между группами внутрибрюшинной и внутривенной химиотерапии выявлено не было. Предположением J. Walker и соавт. является влияние препарата бевацизумаб на результаты внутрибрюшинной химиотерапии, а также низкие дозы цисплатина (75 мг/м^2) [18].

Из-за частых проведенных продолжительного токсичного лечения для улучшения качества жизни пациенток лапароскопические вмешательства заменяют установкой интраперитонеальной порт-системы. Так, внутрибрюшинная химиотерапия позволяет улучшить результаты лечения после первичного полного циторедуктивного вмешательства при более высокой, но приемлемой токсичности. Таким образом, актуальным и дискуссионным на сегодняшний день остается вопрос об эффективности применения внутрибрюшинной химиотерапии [19].

Цель исследования — провести оценку эффективности применения имплантируемых порт-систем в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией (ГИИХ) в лечении пациенток с распространенными стадиями РЯ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое, с распределением по группам случайным образом, нерандомизированное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». В исследование были включены 37 пациенток после диагностической лапароскопии или пункции опухоли под ультразвуковой навигацией с морфологически подтвержденным диагнозом «РЯ IIIС стадия процесса, серозная карцинома G_1 или G_3 » за период с декабря 2018 г. по сентябрь 2019 г. Всем больным на 1-м этапе выполнено хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции: экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, перитонэктомия малого таза и брюшной полости, включая резекцию диафрагмы при ее вовлечении.

Распространенность опухолевого процесса оценивали согласно классификации FIGO и TNM (2009). Перед началом лечения всем пациенткам проводили обследование, включающее позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, определение уровня маркера СА-125, обследование органов желудочно-кишечного тракта, гистологическую верификацию диагноза. Все пациентки прошли лабораторно-инструментальное обследование

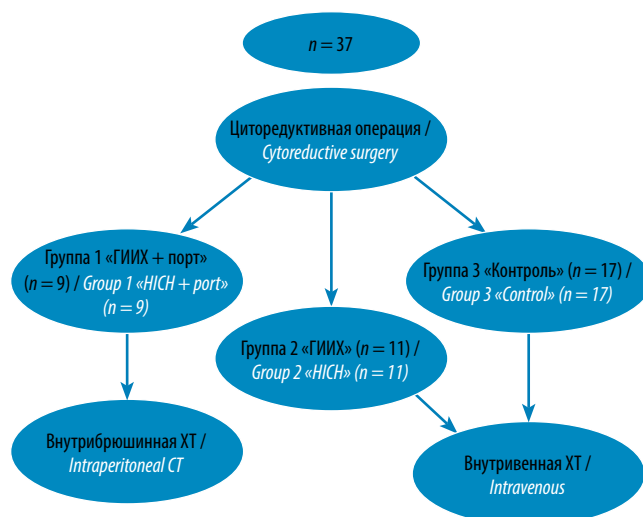
в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи. Соматический статус на момент лечения — ECOG 0–1.

Полноту циторедукции оценивали интраоперационно в зависимости от индекса перитонеального канцероматоза. В целях унификации и удобства применения разных величин оценки полноты циторедукций при РЯ в настоящей работе были использованы индексы CC (Completeness of Cytoreduction — полнота циторедукции).

Критерии включения в исследование: РЯ IIIС, серозный рак низкой и высокой степени злокачественности (G_1 и G_3), операция в объеме максимальной циторедукции на 1-м этапе, возраст >18 лет, письменное согласие на участие в исследовании, статус ECOG 0–1.

Всем пациенткам было проведено хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции. Дизайн исследования представлен на рисунке. В 1-й ($n = 9$) и 2-й группе ($n = 11$) пациенткам выполняли ГИИХ. В 3-й группе ($n = 17$) пациенткам было проведено хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции с последующей стандартной химиотерапией по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 и карбоплатин AUC6 путем внутривенного введения.

Внутрибрюшинную перфузию проводили по закрытой методике на аппарате Performer HT (RanD) с объемной скоростью 1000 мл/мин в течение 60 мин по сформированному временному контуру раствором, состоящим из разведенного в 7000 мл изотонического (0,9 %) раствора хлорида натрия химиопрепарата, в условиях гипертермии при температуре 42°C . После выполнения циторедуктивной операции в левом подреберье была установлена перитонеальная порт-система



Общий дизайн исследования. ХТ — химиотерапия, ГИИХ — гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия

The overall design of the study. CT — chemotherapy, HICH — hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

с целью проведения внутривенной химиотерапии в послеоперационном периоде.

Методика интраоперационной имплантации внутривенной порт-системы не относится к технически сложным процедурам, процесс установки длится около 20 мин. Лапаропорт устанавливали интраоперационно, что позволяло адекватно расположить катетер в малом тазу, и фиксировали в VIII межреберье по срединно-ключичной линии, поскольку при креплении его к реберной надкостнице исключается перемещение резервуара в подкожной клетчатке при движении. Показания к проведению в дальнейшем внутривенной химиотерапии и, соответственно, постановке лапаропорта определяли интраоперационно после адекватного хирургического стадирования, включая забор асцитической жидкости и смывов с брюшины, а при необходимости — морфологического подтверждения диагноза (с помощью срочного гистологического исследования) и выполнения оптимальной циторедуктивной операции. На данную методику получен патент № 2740628 [20].

В последующем пациентки получали разработанные оригинальные режимы химиотерапии:

- паклитаксел 135 мг/м² 3-часовая инфузия внутривенно капельно в 1-й день;
- цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC6 в течение 1 ч внутривенно, разведенный в 2 л физиологического раствора, доведенного до температуры 37 °С, капельно на 2-й день;
- паклитаксел 60 мг/м² 1 ч внутривенно, разведенный в 2 л физиологического раствора, доведенного до температуры 37 °С, капельно на 2-й день.

На 3-м этапе через 21 день после расширенного хирургического лечения всем больным проведено 6 циклов полихимиотерапии: в 1-й группе с предварительной имплантацией порт-системы проведена полихимиотерапия, во 2-й и 3-й группе — стандартная химиотерапия по классической методике: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC6 путем внутривенного введения. Всем пациенткам проведено 6 циклов лечения с интервалом 21 день.

Статистическую обработку материала выполняли при помощи лицензионного пакета программ Statistcs 17.0 (США). Качественные признаки были проанализированы с помощью критерия Фишера. Для сравнения по количественным признакам использовали критерий Краскела—Уоллиса. Конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования — время от начала заболевания до установления прогрессирования заболевания.

Результаты

При анализе групп исследования возраст пациентов варьировал от 37 до 67 лет, медиана возраста составила 46 лет (средний возраст — 46,67 года) (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациенток со злокачественными новообразованиями яичников по возрасту

Table 1. Distribution of patients with ovarian malignant neoplasms by age

Возраст, лет Age, years old	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
30–39	5 (14,0)
40–49	20 (54,0)
50–59	9 (24,0)
60–69	3 (8,0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>37 (100)</i>

По результатам наблюдения в 1-й группе пациентов средний возраст составил 43,3 года, во 2-й группе — 44,3, в 3-й группе — 47 лет. Время наблюдения за пациентами от начала хирургического лечения составило 27 мес.

По степени злокачественности: низкоккачественные опухоли (G₁) преобладали в 3-й группе, высококачественные опухоли (G₃) — в 1-й и 2-й группах исследования (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациенток со злокачественными новообразованиями яичников по степени злокачественности опухоли

Table 2. Distribution of patients with ovarian malignant neoplasms by the degree of malignancy of the tumor

Степень дифференцировки опухоли Degree of tumor differentiation	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)		
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
G ₁	3 (33,3)	5 (45,5)	9 (52,9)
G ₃	6 (66,7)	6 (54,5)	8 (47,1)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>9 (100)</i>	<i>11 (100)</i>	<i>17 (100)</i>

По объему остаточной опухоли: в 1-й группе остаточная опухоль размером до 1 см была у 2 пациенток, во 2-й группе — у 4, в 3-й группе — у 6. Таким образом, группы были сопоставимы (табл. 3).

Для сравнения исследуемых групп по качественным признакам использовали критерий Фишера ($p = 0,435$), для сравнения по количественным признакам — критерий Краскела—Уоллиса ($p = 0,758$). Критический уровень значимости был принят за 0,05. Отсутствие статистически значимых результатов связано с началом данного исследования, которое является пилотным, малой выборкой в исследуемых группах, жесткими

Таблица 3. Распределение пациенток со злокачественными новообразованиями яичников по объему остаточной опухоли

Table 3. Distribution of patients with ovarian malignant neoplasms by the volume of the residual tumor

Объем остаточной опухоли (R) Residual tumor volume (R)	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)		
	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
R0	7 (78,0)	7 (64,0)	11 (65,0)
R1	2 (22,0)	4 (36,0)	6 (35,0)
Всего Total	9 (100)	11 (100)	17 (100)

Примечание. R0 – визуально опухоль не определяется;
R1 – объем остаточной опухоли до 1 см.

Note. R0 – the tumor is not visually detected; R1 – the volume of the residual tumor is up to 1 cm.

критериями включения и исключения в группы исследования, а также коротким периодом наблюдения от момента хирургического лечения. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, нами обнаружены тенденции к различиям в выживаемости без прогрессирования за период наблюдения 27 мес во всех группах при условии полной сопоставимости групп по основным критериям (возраст, стадия опухолевого процесса, степень дифференцировки, объем хирургического лечения на 1-м этапе). В 1-й группе с применением всех 3 компонентов лечения (циторедуктивная операция, ГИИХ с цисплатином с последующим введением противоопухолевой лекарственной терапии внутривентриально через предварительно имплантируемую порт-систему) отсутствие рецидивов наблюдали у всех пациенток. Во 2-й группе исследования доля рецидивов составила 18,2 %, в 3-й группе (стандартное лечение) – 23,5 %.

Обсуждение

Процессы диссеминации и метастазирования злокачественных опухолей яичников чаще происходят по брюшине, а введение цитостатических агентов в брюшную полость позволяет усилить местное действие активного вещества противоопухолевого лекарственного препарата. При данной методике уровень системной токсичности препарата не увеличивается. Препарат цисплатин быстро пенетрирует в кровеносное русло, достигая максимальной системной концентрации. В связи с этим при методике ГИИХ используют преимущественно цисплатин [18].

Применение ГИИХ после циторедуктивной операции на 1-м этапе в комбинации с имплантацией перитонеальной порт-системы с последующей внутривентриальной химиотерапией позволяет увеличить время до прогрессирования.

Таким образом, результаты введения препаратов в брюшную полость превосходят результаты стандартной внутривенной терапии, что согласуется с данными ряда других публикаций [15, 17].

Заключение

Первые результаты пилотного исследования по оценке эффективности лечения распространенных форм РЯ по методике, включающей поэтапное выполнение максимальной циторедукции без остаточной визуально определяемой опухоли, проведение ГИИХ с препаратом цисплатин по закрытой методике с последующей внутривентриальной химиотерапией, с предварительной имплантацией порт-системы, продемонстрировали увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении со стандартными методами лечения. Данная методика запатентована и активно внедрена в клиническую практику онкологического отделения гинекологического ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. IARC – International Agency for Research on Cancer – Ovary – Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf. (In Russ.)].
3. Важеннин А.В., Доможирова А.С., Аксенова И.А. и др. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2019 г.: статистический сборник. Челябинск: Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, 2020, 90 с. [Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Aksenova I.A. et al. Epidemiological features of the oncological situation and indicators of the state of oncological care to the population in the Chelyabinsk region in 2019: a statistical collection. Chelyabinsk: Press Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 2020. 90 p. (In Russ.)].
4. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А. и др. Первые результаты применения лапароскопической аэрозольной внутривентриальной химиотерапии (PIPEC) при лечении карциноматоза брюшины у больных раком желудка. Вопросы онкологии 2018;64(2):222–7. [Zakharenko A.A., Belyaev M.A., Trushin A.A. et al. The first results of the use of laparoscopic aerosol intraperitoneal chemotherapy (PIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in patients

- with stomach cancer. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2018;2(64):222–7. (In Russ.).
5. Захаренко А.А., Зайцев Д.А., Беляев М.А. и др. Современная стратегия лечения больных с карциноматозом брюшины. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2017;4(24):7–12. [Zakharenko A.A., Zaitsev D.A., Belyaev M.A. et al. Modern strategy of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Scientific notes of the St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov* 2017;4(24):7–12. (In Russ.).]
 6. Захаренко А.А., Зайцев Д.А., Натха А.С. и др. Внутривнутрибрюшная химиотерапия – современное видение проблемы. Вопросы онкологии 2017;5(63):708–13. [Zakharenko A.A., Zaitsev D.A., Natkha A.S. et al. Intra-abdominal chemotherapy is a modern vision of the problem. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2017;5(63):708–13. (In Russ.).]
 7. Захаренко А.А., Натха А.С., Трушин А.А. и др. Аэрозольная внутривнутрибрюшная химиотерапия – новый эффективный способ лечения карциноматоза брюшины. Российский биомедицинский журнал 2015;3(16):834–49. [Zakharenko A.A., Natkha A.S., Trushin A.A. et al. Aerosol intraperitoneal chemotherapy is a new effective method of treating peritoneal carcinomatosis. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal = Russian Biomedical Journal* 2015;3(16):834–49. (In Russ.).]
 8. Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю. и др. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы). Современная онкология 2018;1(20):5–10. [Tandelov R.K., Selchuk V.Yu., Morkhov K.Yu. et al. The role of cytoreductive operations in the treatment of advanced ovarian cancer (literature review). *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2018;1(20):5–10. (In Russ.).]
 9. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Красильников С.Э. и др. Особенности современной внутривнутрибрюшной терапии у больных раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;1(12):85–93. [Kedrova A.G., Levakov S.A., Krasilnikov S.E. et al. Features of modern intraperitoneal therapy in patients with ovarian cancer. *Opuholi zhen'skoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2016;1(12):85–93. (In Russ.).]
 10. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал 2014;(5):45–53. [Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2014;(5):45–53. (In Russ.).]
 11. Тюляндина А.С., Буйденко В.Ю., Жордания К.И. и др. Первый опыт использования внутривнутрибрюшной химиотерапии у больных распространенным раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(3):99–104. [Tyulyandina A.S., Buidenok V.Yu., Zhordania K.I. et al. The first experience with intraabdominal chemotherapy in patients with disseminated ovarian cancer. *Opuholi zhen'skoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2011;(3):99–104. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2011-03-99-104.
 12. Muallem M.Z., Gasimli K., Richter R. et al. AGO Score as a predictor of surgical outcome at secondary cytoreduction in patients with ovarian cancer. *Anticancer Res* 2015;35(6):3423–9.
 13. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–303.
 14. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cyclophosphamide plus intravenous cisplatin for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335(26):1950–5. DOI: 10.1056/NEJM199612263352603.
 15. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34–43.
 16. Trimble E.L., Christian M.C. Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):3, 4.
 17. Tewari D., Java J.J., Salani R. et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1460–6.
 18. Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L. et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1380–90.
 19. Provencher D.M., Gallagher C.J., Parulekar W.R. et al. OV21/PETROC: a randomized gynecologic cancer intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2018;29(2):431–8.
 20. Патент № 2740628 РФ «Приемопередающее устройство. Способ одномоментной установки внутривнутрибрюшной порт-системы в сочетании с интраоперационной гипертермической химиоперфузией (HIPEC), включающий интраоперационную установку внутривнутрибрюшной порт-системы с возможностью дальнейшего проведения нормотермической химиоперфузии через порт-систему». Доступно по: <https://findpatent.ru/patent/274/2740628.html>. [Patent of the Russian Federation No. 2740628 “A transceiver. Technique for simultaneous installation of an intraperitoneal port system in combination with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) that includes intraoperative installation of an intraperitoneal port system with the possibility of further normothermic chemoperfusion through the port system”. Available at: <https://findpatent.ru/patent/274/2740628.html>. (In Russ.).]

Вклад авторов

В.В. Саевец: написание текста рукописи, разработка дизайна исследования, сбор данных;
 А.В. Привалов, А.В. Важенин, Ю.А. Семенов: научное редактирование рукописи, анализ полученных данных;
 А.Ю. Шамаева: написание текста рукописи, научное редактирование рукописи;
 А.А. Мухин: написание текста рукописи, сбор данных;
 А.В. Таратонов: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных;
 Т.Н. Шамаева: анализ полученных данных, статистический анализ данных.

Authors' contributions

V.V. Saevets: writing the article, developing the study design, performing data collection;
 A.V. Privalov, A.V. Vazhenin, Yu.A. Semenov: editing the article, performing data analysis;

A.Yu. Shamanova: writing and diting the article;
A.A. Mukhin: writing the article, performing data collection;
A.V. Taratonov: reviewing relevant publications, performing data collection;
T.N. Shamaeva: performing data analysis.

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Chelyabinsk Center of Oncology and Nuclear Medicine. All patients signed written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Саевец / V.V. Saevets: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

А.В. Привалов / A.V. Privalov: <https://orcid.org/0000-0002-9827-5584>

А.В. Вазенин / A.V. Vazhenin: <https://orcid.org/0000-0002-7807-8479>



Влияние адъювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным раком шейки матки

М.П. Смирнова¹, А.С. Хаджимба^{1, 2}, С.Я. Максимов^{1, 2}, А.А. Ильин¹, А.В. Плетнева¹

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

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

Контакты: Марта Павловна Смирнова smirnova.mrp@gmail.com

Введение. В рекомендациях, вышедших в 2020 г., проведение комбинированного лечения и адъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки (РШМ) III стадии признано нецелесообразным. При этом отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным РШМ нельзя признать удовлетворительными. Стремление изменить сложившуюся ситуацию привело к исследованию эффективности адъювантной химиотерапии у больных РШМ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов.

Цель исследования – оценка результатов комбинированного лечения, дополненного назначением адъювантной химиотерапии, у больных РШМ III стадии (T1–2N1M0).

Материалы и методы. В основную группу исследования включены 119 больных РШМ III стадии, которым в период с 2015 по 2018 г. было проведено комбинированное лечение в сочетании с проведением адъювантного химиотерапевтического лечения препаратом цисплатин. В группу сравнения вошли 66 пациенток, которые в период с 2018 по 2019 г. получили то же комбинированное лечение, но без добавления адъювантной химиотерапии. Проведение адъювантного химиотерапевтического лечения не оказало существенного влияния на качество жизни пациенток, также не выявлено выраженной токсичности препарата.

Результаты. Срок наблюдения за больными, вошедшими в наше исследование, составил 2 года и более. За исследуемый период наблюдения рецидив заболевания возник у 32 (27 %) больных основной группы и у 31 (47 %) пациентки группы сравнения. В течение 1-го года наблюдения рецидив развился у 18 и 43 % пациенток соответственно. Преимущественная локализация возникших рецидивов в обеих группах также оказалась различной. Важно отметить, что в исследовании не отмечено ни одного случая местного рецидива.

Выводы. Рецидивы заболевания чаще развивались у пациенток репродуктивного возраста и при плоскоклеточном гистологическом типе опухоли со сниженной дифференцировкой. Чаще всего прогрессирование заболевания проявлялось манифестацией метастазов в парааортальных лимфатических узлах. В группе сравнения почти половина (48 %) всех случаев прогрессирования проявились гематогенным метастазированием. Чаще всего выявлялось поражение легких и костей скелета.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, адъювантная химиотерапия, комбинированное лечение, выживаемость

Для цитирования: Смирнова М.П., Хаджимба А.С., Максимов С.Я. и др. Влияние адъювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):74–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-74-79.

Impact of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival of patients with locally advanced cervical cancer

M.P. Smirnova¹, A.S. Khadzhimba^{1, 2}, S. Ya. Maksimov^{1, 2}, A.A. Ilyin¹, A.V. Pletneva¹

¹Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Marta Pavlovna Smirnova smirnova.mrp@gmail.com

Background. In the NCCN guidelines published in 2020, chemoradiation treatment with adjuvant chemotherapy for patients with stage FIGO III cervical cancer was considered counter-productive. Long-term outcomes of treatment for patients with locally advanced disease (IIIC) are still not satisfactory. The desire to change the current situation resulted in the studying of the effectiveness of adjuvant chemotherapy in cervical cancer patients with regional lymph nodes metastases.

Objective: to evaluate the effectiveness of the combination of neoadjuvant chemoradiation plus adjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage III cervical cancer (T1–2N1M0).

Materials and methods. The main group included 119 patients who received chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy with cisplatin from 2015 to 2018. The comparison group included 66 patients who received the same combination treatment between 2015 and 2018, however, without adjuvant chemotherapy. Adjuvant chemotherapy did not result in a quality of life reduction. Also, acceptable toxicity was achieved.

Results. The follow-up period for patients included in our research was 3 years or more. Recurrences occurred in 32 (27 %) patients in the main group and 31 (47 %) patients in the comparison group. During the first year of follow-up, recurrences occurred in 8 % in the main group and 43 % in a comparison group of patients respectively. There was a difference in the localization of recurrent events. Importantly, no cases of local recurrences were detected.

Conclusion. Disease recurrences more often developed in patients of reproductive age and squamous histological type of tumor. Mostly, the progression of the disease was manifested by metastases in the paraaortic lymph nodes. Almost half of all progression cases (48 %) in the comparison group appeared to be hematogenic metastasis. Most often the lungs and bones damage was detected.

Key words: locally advanced cervical cancer, adjuvant chemotherapy, chemoradiation, survival

For citation: Smirnova M.P., Khadzhimba A.S., Maksimov S.Ya. et al. Impact of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival of patients with locally advanced cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):74–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-74-79.

Введение

Несмотря на одобренные Всемирной организацией здравоохранения еще в 1950-х годах программы скрининга, разработанные и все шире применяемые вакцины от вируса папилломы человека, показатели заболеваемости и запущенности рака шейки матки (РШМ) остаются достаточно высокими [1]. Как следствие, клиницистам все чаще приходится сталкиваться с лечением больных с местно-распространенным опухолевым процессом. В ряде крупных рандомизированных исследований продемонстрировано преимущество химиолучевой терапии (ХЛТ) с применением платиносодержащих препаратов при местно-распространенном РШМ. В результате в современных клинических рекомендациях ХЛТ признана методом выбора в лечении данного заболевания [2–4]. В то же время важно отметить, что неэффективность данной схемы отмечается в 30–40 % случаев [5]. Многие авторы указывают на достаточно высокую, достигающую 20 %, частоту как местных, так и отдаленных рецидивов после проведения ХЛТ [6]. Данное обстоятельство диктует необходимость пересмотра существующих подходов к лечению этой категории пациенток.

Основной целью проведения консолидирующей адъювантной химиотерапии (АХТ) после комбинированной ХЛТ является уничтожение опухолевых клеток вне зоны первичной опухоли [7]. К настоящему времени проведено несколько крупных исследований, посвященных изучению эффективности АХТ при местно-распространенном РШМ [8–10].

В большинстве случаев проводилась АХТ на основе цисплатина.

В ряде позже проведенных исследований уточнялась эффективность различных схем химиотерапии при местно-распространенном РШМ. В частности, в исследовании [11] сравнивалась эффективность и безопасность 2 режимов введения цисплатина: 20 мг/м² в день в 1-й и 5-й дни каждые 21 день и 40 мг/м² еженедельно. Было показано, что 1-й режим введения обладает определенными преимуществами, обеспечивая статистически значимо более высокие показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [12]. В то же время ряд других авторов не обнаружили достоверного влияния АХТ на прогноз заболевания, отмечая при этом достаточно высокую частоту нежелательных побочных явлений.

В целом необходимо отметить, что до настоящего времени эффективность и безопасность АХТ при местно-распространенном РШМ изучена недостаточно.

Целью нашего исследования явилось сравнение показателей безрецидивной выживаемости больных РШМ (T1–2N1M0), получивших комбинированное лечение, дополненное АХТ цисплатином, и пациенток, получивших аналогичное комбинированное лечение без проведения консолидирующей АХТ.

Материалы и методы

В основную группу были включены 119 больных РШМ III стадии (вариант с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов), которым

в период 2014 по 2018 г. было проведено комбинированное лечение в сочетании с АХТ. После завершения комбинированного лечения в исследуемой группе больных назначались 3 курса АХТ цисплатином в монорежиме. В группу сравнения вошли 66 пациенток с РШМ с аналогичной степенью распространения опухолевого процесса, которые в период с 2018 по 2019 г. получили то же комбинированное лечение, но без добавления АХТ.

В обеих группах было проведено стандартное комбинированное лечение: курс неoadъювантной ХЛТ (лучевая терапия + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии), после оценки эффекта проводилось хирургическое лечение (модифицированная расширенная экстирпация матки типа С1) с последующим завершением курса лучевой терапии. В обеих группах оценивались такие показатели, как общая и безрецидивная выживаемость, частота осложнений проведенного лечения. Период наблюдения составил более 3 лет.

Основная группа и группа сравнения по возрасту вошедших в них больных оказались сопоставимы. В обеих группах преобладали пациентки 50–59 лет. При гистологическом исследовании у большинства больных как в основной, так и в группе сравнения верифицированы плоскоклеточный неороговевающий рак (основная группа – 84 %, группа сравнения – 77 %) и умеренная степень дифференцировки (основная группа – 74 %, группа сравнения – 71 %). Другие морфологические формы встречались значительно реже. Низкодифференцированный РШМ встретился примерно в 20 % случаев (табл. 1).

Проведение химиотерапии сопровождалось стандартной премедикацией и введением антиэметогенных препаратов. Во всех исследованных группах пациенток отмечена удовлетворительная переносимость лекарственной терапии, общее состояние пациенток по шкале ECOG на фоне лечения не снижалось более чем на 1 балл, проявление побочных явлений цитостатиков по шкале токсичности СТСАЕ не превышало II степени. Количество циклов обусловлено минимальной токсичностью препарата цисплатин.

Гематологическая токсичность при проведении адъювантного лечения наблюдалась у 34 % больных, получивших химиотерапевтическое лечение препаратом цисплатин. Гастроинтестинальная токсичность отмечалась у 108 (91 %) пациенток. Из них тошнота I степени по шкале токсичности СТСАЕ v. 5.0 отмечена у 88 (74,0 %), II степени – у 18 (15,0 %) пациенток. Рвота I степени отмечена у 11 (9,8 %) пациенток, II степени – в 1 (0,8 %) случае.

У 73 пациенток, получивших лечение цисплатином, не было отмечено значимого повышения уровня креатинина. У 1 (0,8 %) пациентки было выявлено повышение уровня креатинина в 1,5 раза выше грани-

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование
Table 1. Description of patients enrolled in the study

Параметр Parameter	Основная группа (n = 119) Main group (n = 119)	Группа сравнения (n = 66) Comparison group (n = 66)
Средний возраст, лет Average age, years old	46,0 ± 3,4	48 ± 2,9
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological type, n (%):		
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	6 (5,0)	6 (9,0)
светлоклеточная аденокарцинома clear cell adenocarcinoma	3 (2,5)	2 (3,5)
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	100 (84,0)	51 (77,0)
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	6 (5,0)	4 (6,0)
аденосквамозная аденокарцинома adenosquamous adenocarcinoma	4 (3,5)	3 (4,5)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Grade of tumor differentiation, n (%):		
G ₁	17 (15,0)	10 (15,0)
G ₂	74 (62,0)	40 (60,0)
G ₃	28 (23,0)	16 (25,0)

цы нормы, снижение скорости клубочковой фильтрации, что потребовало отмены проведения 3-го курса монохимиотерапии (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика осложнений адъювантной химиотерапии в основной группе, n (%)

Table 2. Description of complications of adjuvant chemotherapy in the main group, n (%)

Осложнение Complication	Степень токсичности Toxicity level			
	I	II	III	IV
Лейкопения Leukopenia	24 (20,0)	1 (0,8)	0	0
Нейтропения Neutropenia	29 (24,0)	1 (0,8)	0	0
Анемия Anemia	38 (32,0)	2 (1,6)	0	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2 (1,6)	0	0	0
Тошнота Vomiting sickness	88 (74,0)	18 (15,0)	0	0
Рвота Vomiting	11 (9,0)	1 (0,8)	0	0

За исследуемый период наблюдения (3 года) рецидив заболевания возник у 32 (27 %) больных основной группы и у 31 (47 %) пациентки группы сравнения (табл. 3).

Таблица 3. Сроки выявления рецидивов рака шейки матки после проведенного лечения, n (%)

Table 3. Period of cervical cancer recurrence after treatment, n (%)

Временной интервал, лет Time range, years	Число рецидивов рака шейки матки Recurrence number of cervical cancers	
	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group
<1	6 (18,0)	13 (43,0)
1–2	16 (50,0)	10 (32,0)
2–3	6 (19,0)	5 (16,0)
>3	4 (14,0)	3 (9,0)

Можно говорить о том, что прогрессирование РШМ после проведенного радикального лечения чаще всего наблюдается в течение первых 2 лет наблюдения. Назначение АХТ, по нашим данным, позволяет почти в 2 раза повысить безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным РШМ. Выживаемость пациенток представлена на рис. 1–3.

Обсуждение

Локализация рецидивов приведена в табл. 4. Важно отметить, что в нашем исследовании не отмечено ни одного случая местного рецидива.

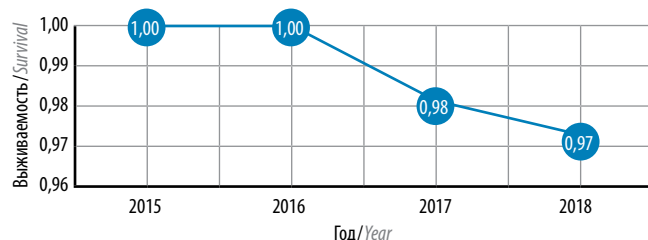


Рис. 1. Выживаемость пациенток основной группы (n = 119)

Fig. 1. Survival of patients in the experimental group (n = 119)

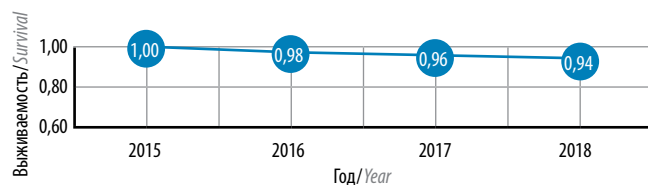


Рис. 2. Выживаемость пациенток группы сравнения (n = 66)

Fig. 2. Survival of patients in the control group (n = 66)

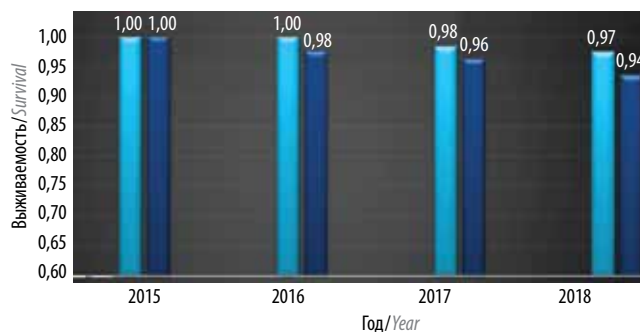


Рис. 3. Сравнение выживаемости пациенток исследуемых групп

Fig. 3. Comparison of patients' survival between the groups

Таблица 4. Локализация рецидивов рака шейки матки после проведенного лечения, n (%)

Table 4. Localization of cervical cancer recurrences after treatment, n (%)

Локализация Localization	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	p
Легкие Lungs	3 (9,0)	15 (48,0)	<0,05
Печень Liver	1 (4,0)	2 (5,0)	<0,05
Кости Bones	3 (9,0)	4 (14,0)	<0,05
Парааортальные лимфатические узлы Para-aortic lymph nodes	25 (78,0)	10 (33,0)	<0,05
Местный рецидив Local recurrence	0	0	<0,05

Возраст больных РШМ с рецидивами в основной группе варьировал от 37 до 64 лет и в среднем составил $49,3 \pm 1,5$ года, а в группе сравнения – $41,1 \pm 1,8$ года (от 27 до 74 лет), что статистически значимо не отличалось от данного показателя основной группы ($p = 0,05$).

Семьдесят два процента пациенток обеих групп были с избыточной массой тела, ожирением I–II степени. Большая часть пациенток с рецидивами РШМ имели целый ряд сопутствующих заболеваний различной степени выраженности.

Чаще всего прогрессирование заболевания проявлялось манифестацией метастазов в парааортальных лимфатических узлах. Данный факт еще раз подтверждает необходимость выполнения поясничной лимфодиссекции при выявлении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов. В тех случаях, когда метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов подтверждалось в ходе хирургического вмешательства, операция дополнялась парааортальной

лимфодиссекцией. В наших наблюдениях чаще всего клиническое поражение регионарных узлов не определялось, а случаи метастазов в лимфатических узлах были выявлены при гистологическом исследовании. Этот факт заставляет еще раз задуматься о целесообразности срочного гистологического исследования сигнальных лимфатических узлов и, в зависимости от его результатов, принятии решения о расширении объема вмешательства до поясничной лимфодиссекции.

В группе сравнения почти половина (48 %) всех случаев прогрессирования проявились гематогенным метастазированием. Чаще всего выявлялось поражение легких и костей скелета.

Выводы

Рецидивы заболевания чаще развивались у пациенток репродуктивного возраста и при плоскоклеточном гистологическом типе опухоли со сниженной дифференцировкой. Иными словами, подтвердилась роль хорошо известных прогностических факторов у больных РШМ. В большинстве наблюдений прогрессирование заболевания проявлялось манифестацией метастазов в парааортальных лимфатических узлах. В то же время отмеченное почти в каждом 2-м наблюдении метастатическое поражение легких и костей скелета диктует необходимость назначения АХТ больным местно-распространенным РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Eifel P.J., Winter K., Morris M. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872–80. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.197.
2. Gaffney D.K., Hashibe M., Kepka D. et al. Too many women are dying from cervix cancer: problems and solutions. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):547–54. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.004.
3. Рак шейки матки. Клинические рекомендации. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf. [Cervical cancer. Clinical guideline. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf. (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2018. 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 Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 236 p. (In Russ.)].
5. 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;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
6. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5802–12. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4368.
7. Tsang R.Y., Al-Fayea T., Au H.J. Cisplatin overdose: toxicities and management. *Drug Saf* 2009;32(12):1109–22. DOI: 10.2165/11316640-000000000-00000.
8. Zhu J., Zhang Z., Bian D. et al. Weekly versus triweekly cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Medicine* (Baltimore) 2020;99(1):e18663. DOI: 10.1097/MD.00000000000018663.
9. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339–48. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
10. Nagy V.M., Ordeanu C., Coza O. et al. Randomized phase 3 trial comparing 2 cisplatin dose schedules in 326 patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(9):1538–44. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318270590a.
11. Sheth S., Mukherjee D., Rybak L.P., Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection. *Front Cell Neurosci* 2017;11:338. DOI: 10.3389/fncel.2017.00338.
12. Tangitgamol S., Katanyoo K., Laopaiboon M. et al. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(12):CD010401. DOI: 10.1002/14651858.CD010401.pub2.

Вклад авторов

С.Я. Максимов: разработка дизайна исследования;
М.П. Смирнова, А.С. Хаджимба: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.П. Смирнова, А.А. Ильин: написание текста рукописи;
А.В. Плетнева: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.Ya. Maksimov: developing the study design;
M.P. Smirnova, A.S. Khadzhimba: performing data collection and analysis;
M.P. Smirnova, A.A. Ilyin: writing the article;
A.V. Pletneva: reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.П. Смирнова / M.P. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0001-7387-7573>

А.С. Хаджимба / A.S. Khadzhimba: <https://orcid.org/0000-0002-8247-0238>

С.Я. Максимов / S.Ya. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0003-3746-0855>

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-8309-8570>

А.В. Плетнева / A.V. Pletneva: <https://orcid.org/0000-0001-5621-7549>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Saint Petersburg State Pediatric Medical University. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-80-89



Предоперационное планирование трансартериальной химиоэмболизации лекарственнонасыщаемыми микросферами при рецидивных опухолях малого таза у женщин с опухолевым кровотечением

Е.А. Звездкина¹, А.Г. Кедрова^{2,3}, Д.П. Лебедев², Т.А. Греян², Д.Н. Панченков⁴, Ю.А. Степанова⁵

¹ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115682 Москва, ул. Ореховый бульвар, 28;

³кафедра акушерства и гинекологии Академии 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;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 115093 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Контакты: Елена Александровна Звездкина zvezdkina@yandex.ru

Трансартериальная химиоэмболизация – рентгенохирургический метод, который применяется при рецидивных опухолях малого таза, осложненных кровотечением. Он сочетает в себе механическую закупорку сосудов опухоли и локальную химиотерапию. При этом используются цитостатик и лекарственнонасыщаемые микросферы. Для получения результата нужно соблюсти 2 условия: тщательно закрыть все афференты опухоли и обработать максимальный объем опухоли.

Цель работы – выделить ключевые моменты предоперационного планирования при рецидивных опухолях малого таза у женщин для достижения надежного гемостаза и циторедукции.

Приводится анализ данных 17 женщин с рецидивными опухолями, осложненными кровотечением. Первую группу составили 7 пациенток, у которых матка с придатками не удалены, 2-ю группу – 10 пациенток с удаленными маткой и придатками. Для предоперационного планирования применялись магнитно-резонансная томография малого таза, селективная ангиография ветвей переднего и заднего ствола внутренней подвздошной артерии. Источники кровоснабжения опухоли в обеих группах были разные и зависели от локализации процесса в верхнем, среднем, нижнем этажах малого таза. Мультидисциплинарное планирование позволило во всех случаях добиться надежного гемостаза, предотвратить осложнения со стороны органов малого таза.

Ключевые слова: артериальная химиоэмболизация, рецидивная опухоль, кровотечение из рецидивной опухоли таза, MPT, HepaSphere

Для цитирования: Звездкина Е.А., Кедрова А.Г., Лебедев Д.П. и др. Предоперационное планирование трансартериальной химиоэмболизации лекарственнонасыщаемыми микросферами при рецидивных опухолях малого таза у женщин с опухолевым кровотечением. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):80–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-80-89.

Preoperative planning of arterial chemoembolization with drug-saturated microspheres for women with recurrent pelvic tumors complicated by bleeding

E.A. Zvezdkina¹, A.G. Kedrova^{2,3}, D.P. Lebedev², T.A. Greyan², D.N. Panchenkov⁴, Yu.A. Stepanova⁵

¹O.K. Skobelkin State Research Center for Laser Medicine, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 40 Studencheskaya St., Moscow 121165, Russia;

²Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

³Department of Obstetrics and Gynecology, Institute 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;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁵A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 115093, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Zvezdkina zvezdkina@yandex.ru

Arterial chemoembolization is an X-ray surgical method that is used for recurrent pelvic tumors complicated by bleeding. It combines occlusion of tumor vessels and local chemotherapy, for which a cytostatic and drug-saturated microspheres are used. To obtain a result, two conditions must be met: carefully close all tumor afferents, treat the maximum tumor volume with saturated microspheres.

The aim of the work: to define the key points of preoperative planning for recurrent pelvic tumors in women in order to achieve reliable hemostasis and cytorreduction.

An analysis of 17 women with recurrent tumors complicated by tumor bleeding is presented. The first group consisted of 7 patients in whom the uterus was not removed, the second group consisted of 10 patients with removed uterus. For preoperative planning, magnetic resonance imaging of pelvis and selective angiography of the branches of the anterior and posterior trunk of the internal iliac artery were used. The sources of blood supply to the tumor were different and depended on the localization of the process in the upper, middle, and lower levels of pelvis. Multidisciplinary planning made it possible to achieve reliable hemostasis in all cases, to prevent complications from the pelvic organs.

Key words: arterial chemoembolization, recurrent tumor, bleeding from recurrent tumor, MRI, HepaSphere

For citation: Zvezdkina E.A., Kedrova A.G., Lebedev D.P. et al. Preoperative planning of arterial chemoembolization with drug-saturated microspheres for women with recurrent pelvic tumors complicated by bleeding. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):80–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-80-89.

Введение

Рецидивные опухоли малого таза у женщин, осложненные кровотечением, являются трудной задачей для онколога: с одной стороны, это прямая угроза для жизни, а с другой — утрата достижений предшествующей терапии. При этом лечебные опции сводятся к минимуму: хирургическое вмешательство зачастую рискованно из-за осложнений, лучевую терапию нельзя проводить на фоне кровотечения, химиотерапия не даст гемостаз моментально даже при эффективной схеме.

Появление лекарственных насыщаемых микросфер (ЛНМ) изменило ситуацию и позволило адаптировать рентгенохирургические вмешательства для онкогинекологии [1–4]. Речь идет о трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ). Она сочетает в себе механическую закупорку сосудов опухоли и локальную химиотерапию. При этом используются цитостатик и полимерные гранулы — ЛНМ. Полимер обладает уникальными свойствами: при погружении в раствор химиопрепарата он впитывает его, увеличивая свой объем в 64 раза. Далее рентгенохирург эндоваскулярно вводит насыщенные микросферы непосредственно в сосуды опухоли. От взаимодействия с плазмой крови связь цитостатика с полимером рвется, и химиопре-

парат постепенно высвобождается в опухолевом очаге. Сама микросфера при этом разрушается и покидает сосудистое русло [5, 6].

Таким образом, ТАХЭ позволяет решить 2 задачи: 1) добиться гемостаза; 2) локально воздействовать на опухоль химиопрепаратом и ишемией [7, 8].

Для эффективной ТАХЭ рецидивных опухолей малого таза необходимо соблюсти 2 условия: 1) тщательно закрыть все афференты опухоли; 2) обработать насыщенными микросферами максимальный объем опухоли.

Хирургический принцип “go-and-see” («иди и посмотри») является ненадежным ориентиром в данной ситуации, ведь доза цитостатика в виде сухого вещества рассчитывается по формулам и является константой, а вот объем для разведения и количество флаконов ЛНМ — величина переменная [9], зависящая от объема опухоли и предполагаемого бассейна ее кровоснабжения. Таким образом, предоперационное планирование влияет на результативность этой эндоваскулярной операции.

Трансартериальная химиоэмболизация не так давно стала применяться в онкогинекологии. На сегодняшний день есть публикации, демонстрирующие эффективность этой методики при лечении первичных

опухолей у женщин, и единичные наблюдения — при рецидивных опухолях [10–20]. Однако особенно-сти предоперационного планирования ТАХЭ не освещаются и требуют изучения.

Цель работы — выделить ключевые моменты предоперационного планирования ТАХЭ при рецидивных опухолях малого таза у женщин для достижения надежного гемостаза и циторедукции.

Материалы и методы

Характеристика пациенток. За период 2016–2021 гг. в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России проходили лечение 17 пациенток с рецидивными опухолями малого таза, которым была выполнена 21 ТАХЭ ЛНМ.

Во всех случаях показанием к первой процедуре ТАХЭ было имеющееся опухолевое кровотечение с высоким риском развития массивного вагинального кровотечения. Однако после получения хорошего противоопухолевого эффекта 3 женщинам были выполнены повторные операции уже с циторедуктивной целью.

Возраст пациенток составлял от 31 до 94 лет. Гистологически рецидивные опухоли были крайне гетерогенны (табл. 1).

Все больные осматривались онкогинекологом. Им проводили забор и морфологическое исследование биопсийного материала, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, компьютерную томографию органов грудной полости для оценки поражений легких, определяли маркеры СА-125, SCC, СА-19-9.

Общее состояние больных по шкале ECOG оценивалось как 0–1 балл в 11 случаях и 2 балла — в 6 случаях.

Всем пациенткам проводились коррекция гемодинамических показателей и оценка распространенности онкологического процесса. Решение о выполнении ТАХЭ принималось на онкологическом консилиуме. Операция была выполнена в день поступления 7 пациенткам, через 1–2 дня — остальным 10.

Таким образом, в нашу группу включены 12 пациенток с впервые возникшим рецидивом или прогрессированием заболевания, 5 пациенток с повторными рецидивами. По локализации первичной опухоли 47 % случаев — опухоли тела матки, 35 % — рак шейки матки, 18 % — рак яичников и влагалища. Все женщины получали противоопухолевую терапию соответственно гистологическому типу и стадии первичной опухоли, у 58 % пациенток удалена матка с придатками, 17 % получали лучевую терапию, 53 % — системную химиотерапию.

Магнитно-резонансная томография малого таза при рецидивных опухолях малого таза. МРТ малого таза выполнялась за несколько дней до операции, через

2–3 нед после операции и далее каждые 3 мес. Исследования проводились в ФГБУ ФНКЦ ФМБА на МР-томографах 1,5 и 3 Т, а также по месту жительства пациенток с дистанционным консультированием результатов.

Протоколы МРТ-обследования женщин с опухолями малого таза несколько различались в лечебных учреждениях. Минимальные требования, которые были необходимы для предоперационного планирования ТАХЭ:

- 1) МР-томограф не менее 1,5 Т;
- 2) протокол сканирования, включающий Т2-взвешенные изображения (ВИ) в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях, Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости, Т1-ВИ в аксиальной плоскости, диффузионно-взвешенная импульсная последовательность в аксиальной плоскости с построением карт измеряемого коэффициента диффузии;
- 3) зона сканирования, включающая всю область малого таза. При этом верхняя граница — на уровне тела L4 позвонка, нижняя — на уровне ягодичной складки. Справа и слева поле обзора захватывает боковые поверхности костей таза.

Наш протокол, применяемый для обследования пациенток на МР-томографе 1,5 Т:

- толщина среза: 4 мм, 3 мм для импульсных последовательностей high-resolution;
- поле обзора (FOV): 24–32 см;
- программа сканирования:
 - Localizer в 3 плоскостях;
 - аксиальная T2 TSE (поперечное сечение малого таза): TR 6500 мс, TE 120 мс, толщина среза 4 мм;
 - сагиттальная T2 TSE: TR 5000 мс, TE 135 мс, толщина среза 4 мм;
 - косая T2 TSE high-resolution (перпендикулярно опухоли): TR 6300 мс, TE 110 мс, толщина среза 3 мм;
 - косая DWI EPI (Echo planar image) (b = 50, 800; перпендикулярно опухоли), толщина среза 4 мм;
- динамическое внутривенное контрастирование:
 - косая 3D FSPGR до и после внутривенного контрастирования: TR 7,8 мс, TE 2,8 мс, толщина среза 3 мм;
 - время сбора данных: до 45 с, 6 повторов. Сканирование в артериальную фазу исследования производилось с задержкой 25 с;
 - контрастный препарат: гадолинийсодержащий (Гадовист, Магневист), 0,1 ммоль/кг;
 - коронарная 3D fat-sat T1 после внутривенного контрастирования: TR 8 мс, TE 2,8 мс, толщина среза 3 мм;
 - сагиттальная 3D fat-sat T1 после внутривенного контрастирования: TR 8,4 мс, TE 2,7 мс, толщина среза 3 мм.

Таблица 1. Характеристика пациенток с рецидивными опухолями малого таза

Table 1. Characteristics of patients with recurrent pelvic tumors

Первичная опухоль Primary tumor	Возраст, лет Age, years	Стадия первичной опухоли Primary tumor stage	Предшествующее лечение Previous treatment	Время без прогрессии Time to progression	Количество ТАХЭ Number of TACE procedures
Опухоль тела матки Uterine cancer					
Рак тела матки Uterine cancer	82	T1N0M0, стадия I по FIGO T1N0M0, FIGO stage I	Экстирпация матки с придатками, лимфаденэктомия Hysterectomy + oophorectomy, lymphadenectomy	2 года 2 years	1
Рак тела матки Uterine cancer	74	T1N0M0, стадия I по FIGO T1N0M0, FIGO stage I	Экстирпация матки с придатками, лимфаденэктомия Hysterectomy + oophorectomy, lymphadenectomy	11 и 12 мес 11 and 12 months	2
Рак тела матки Uterine cancer	57	T1N0M0, стадия I по FIGO T1N0M0, FIGO stage I	Экстирпация матки с придатками, лимфаденэктомия Hysterectomy + oophorectomy, lymphadenectomy	16 мес 16 months	1
Лейомиосаркома тела матки Uterine leiomyosarcoma	62	T1aN0M0	Пангистерэктомия с придатками Panhysterectomy + oophorectomy	6 мес 6 months	1
Мюллеровская опухоль матки типа карциносаркомы Müllerian tumor of the uterus (carcinosarcoma)	68	T1aN0M0	Пангистерэктомия с придатками Panhysterectomy + oophorectomy	10 мес 10 months	1
Эндометриальная стромальная саркома Endometrial stromal sarcoma	46	T1aN1M0	Пангистерэктомия с придатками Panhysterectomy + oophorectomy	5 мес 5 months	1
Рак тела матки Uterine cancer	94	T2N1M0	ПХТ PCT	8 мес 8 months	1
Рак тела матки Uterine cancer	72	T2N1M1	ПХТ PCT	10 мес 10 months	1
Опухоль шейки матки Cervical cancer					
Рак шейки матки Cervical cancer	55	T2aN0M0	Пангистерэктомия, внутриполостная ЛТ, ПХТ Panhysterectomy, intracavitary RT, PCT	1, 3 и 4 года 1, 3, and 4 years	1
Рак шейки матки Cervical cancer	45	T2aN0M0	Пангистерэктомия, ПХТ Panhysterectomy, PCT	18 мес 18 months	1
Рак шейки матки Cervical cancer	52	T2bNxM0	ПХТ PCT	14 мес 14 months	1
Рак шейки матки Cervical cancer	61	T2bN1M0	ПХТ PCT	15 мес 15 months	1
Рак шейки матки Cervical cancer	31	T2bN1M0, стадия IIb по FIGO T2bN1M0, FIGO stage IIb	ЛТ RT	9 и 11 мес 9 and 11 months	2

Окончание таблицы 1

End of the table 1

Первичная опухоль Primary tumor	Возраст, лет Age, years	Стадия первичной опухоли Primary tumor stage	Предшествующее лечение Previous treatment	Время без прогрессии Time to progression	Количество TAXЭ Number of TACE procedures
Рак шейки матки Cervical cancer	38	T3bN1M1, стадия IVb по FIGO T3bN1M1, FIGO stage IVb	ПХТ PCT	6, 8 и 14 мес 6, 8, and 14 months	3
Опухоли других локализаций Other cancers					
Рак яичников Ovarian cancer	36	T2N1M0	Экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, ПХТ Hysterectomy + oophorectomy, greater omentum resection, PCT	1 год 1 year	1
Рак яичников Ovarian cancer	50	T3cN1M0	Экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, ПХТ Hysterectomy + oophorectomy, greater omentum resection, PCT	1 год 1 year	1
Рак влагалища Vaginal cancer	70	T1N0M0	Удаление новообразования влагалища, ЛТ Vaginal tumor removal, RT	7 лет 7 years	1

Примечание. ПХТ — системная полихимиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; TAXЭ — трансартериальная химиоэмболизация.
Note. PCT — systemic polychemotherapy; RT — radiation therapy; TACE — transarterial chemoembolization.

При анализе данных МРТ перед TAXЭ мы использовали следующий алгоритм:

1. Основная опухоль. Указывали локализацию, размеры, глубину инвазии в имеющиеся женские репродуктивные органы. Также описывали максимальный объем опухоли относительно центра и сторон «право — лево», локализацию по вертикали. При этом мы выделили 3 этажа в соответствии с бассейнами кровоснабжения: а) верхний этаж: тело матки с придатками, шейка матки, свод и верхняя треть влагалища; б) средний этаж: средняя треть влагалища; в) нижний этаж: нижняя треть влагалища, промежность.
2. Параметрий. Описывали состояние переднего параметрия, заднего параметрия, боковых клетчаточных пространств.
3. Вероятность инвазии в мочевого пузырь, уретру, прямую кишку, тазовую диафрагму, расстояние до боковых стенок таза.
4. Наличие лимфаденопатии, перитонеальных имплантов, отдаленных метастазов.
5. Соотношение опухоли и/или вторично измененных лимфатических узлов с сосудами и нервными сплетениями.

Процедура TAXЭ рецидивных опухолевой малого таза. Рентгенохирургические вмешательства выполнялись в рентгеноперационных, оснащенных анесте-

зиологической аппаратурой и стационарными ангиографическими установками: Innova 3100 IQ (GE, США), Allura Centron (Philips, Нидерланды).

Для визуализации внутриорганных сосудов малого калибра применялась запись ангиограмм в режиме DSA (Digital Subtraction Angiography) с возможностью выбора уровня субтракции (режим Landmark). Для облегчения селективной катетеризации целевого сосуда в сложных рентгеноанатомических областях и при прохождении извитых сосудов применялся рентгеноскопический режим Roadmap.

Для обеспечения доступа в артериальное сосудистое русло правая лучевая артерия была использована в 14 (66 %) процедурах, левая лучевая артерия — в 4 (19 %), правая локтевая артерия — в 3 (14 %). Бедренные, плечевые и подмышечные артерии не использовались.

Применяемый рентгенохирургический инструментарий представлен в табл. 2.

Алгоритм выполнения TAXЭ был следующим:

1. Ознакомление с историей болезни пациентки, проверка отсутствия противопоказаний к выполнению эндоваскулярного вмешательства.
2. Анализ данных предоперационных обследований для создания плана оперативного вмешательства, в том числе выбора доступа, подбора необходимого рентгенохирургического инструментария.

Таблица 2. Рентгенохирургический инструментарий для выполнения трансартериальной химиоэмболизации при рецидивных опухолях малого таза
Table 2. Radiosurgical instruments for transarterial chemoembolization in recurrent pelvic tumors

Инструментарий Instrument	Производитель Manufacturer	Размер Size
Наборы для трансрадиального доступа Kits for transradial approach	Radiofocus (Terumo); Prelude (Merit Medical)	—
Стандартные ангиографические проводники, J-тип Standard angiographic guidewires (J)	InQwire (Merit Medical); UniQual (Asahi Intecc); Emerald (Cordis); Standard (COOK)	Диаметр 0,035'', длина 150–180 см Diameter: 0.035''; length: 150–180 cm
Стандартные ангиографические катетеры, МР-тип и JR-тип Standard angiographic catheters (MP and JR)	GlideCath (Terumo); Impress (Merit Medical); Optitorgue (Terumo); Slip-Cath (COOK)	Диаметр 5 F, длина 125–150 см Diameter: 5 F; length: 125–150 cm
Микропроводники, модифицируемый кончик Microguidewires with a modifiable tip	BMW, Whisper (Abbott Vascular); Fielder (Asahi Intecc)	Диаметр 0,014'', длина 180–190 см Diameter: 0.014''; length: 180–190 cm
Микрокатетеры, straight-тип и angular-тип Microcatheters (straight and angular)	Maestro (Merit Medical); Progreat (Terumo); Cantata (COOK); Stride (Asahi Intecc)	Диаметр от 2,2 до 2,8 F Diameter: 2.2 to 2.8 F
Лекарственнонасыщаемые микросферы Drug-eluting microspheres	HepaSphere (Merit Medical)	Диаметр в сухом состоянии 50–100 мкм, объем 25 и 50 мг сухих микросфер Dry-state diameter: 50–100 µm; volume: 25 and 50 mg of dry microspheres
Y-коннекторы Y-connectors	—	—
Устройства для вращения микропроводника Devices for guidewire rotation	—	—
Трехходовые краники Three-way taps	—	—
Шприцы Syringes	—	Объем 2, 10 и 20 мл Volume: 2, 10, and 20 mL
Контрастный препарат Contrast agent	Омнипак 300 (GE Healthcare) Omnipaque 300 (GE Healthcare)	—

3. Согласование с лечащим врачом вида и количества цитостатика, планируемого к введению во время вмешательства.
4. Ознакомление пациентки с информацией о запланированном вмешательстве и подписание информированного согласия.
5. Насыщение цитостатиком микросфер.
6. Выполнение артериального доступа.
7. Проведение диагностического этапа вмешательства: последовательное выполнение ангиографий общих и внутренних подвздошных артерий и, при необходимости, ангиографий яичниковых артерий, дополнительных селективных артериографий для определения варианта кровоснабжения опухоли.
8. Сопоставление ангиографических данных с данными о локализации опухоли, полученных при МРТ малого таза. Выбор артерий для выполнения химиоэмболизации.

9. Последовательная суперселективная катетеризация микрокатетером целевых артерий, введение достаточного количества ЛНМ до достижения контрольной точки.
10. Контрольные артериографии.
11. Удаление инструмента. Гемостаз.
12. Написание протокола вмешательства с рекомендациями по послеоперационному ведению пациентки.

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали 2 группы. Первую группу составили 7 женщин, у которых матка с придатками не удалены. Возраст пациенток был от 31 до 94 лет (средний возраст – 64,5 года). Во 2-й группе ($n = 10$) у пациенток матка с придатками были оперативно удалены. Возраст пациенток был от 36 до 82 лет (средний возраст – 59 лет).

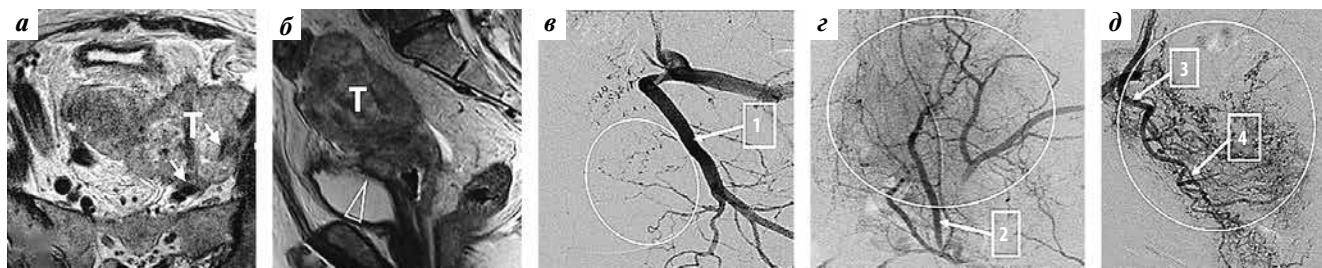


Рис. 1. Пациентка 64 лет. Рак шейки матки T3bN1M1, стадия IVb по FIGO, продолженный рост. Магнитно-резонансная томография в режиме T2-взвешенных изображений: а — аксиальная проекция: опухоль (Т), достигающая крыла подвздошной кости слева, в структуру которой включены левая наружная и внутренняя подвздошные артерии (стрелки); б — сагиттальная проекция: опухоль (Т), распространяющаяся от дна тела матки до средней трети влагалища, с инвазией задней стенки мочевого пузыря и буллезным отеком слизистой оболочки (треугольная стрелка). На ангиограммах представлены несколько источников кровоснабжения опухоли: в — селективная ангиограмма левой запирающей артерии (1) с опухолевыми афферентами (овал); г — селективная ангиограмма левой подвздошно-поясничной артерии (2) с опухолевыми афферентами (овал); д — селективная ангиограмма внутренней срамной артерии (3) с контрастированием нижней пузырной артерии (4), с опухолевыми афферентами (овал)

Fig. 1. Woman 64 years old. Cervical cancer T3bN1M1, FIGO stage IVb, continued growth. Magnetic resonance imaging in T2-weighted image mode: а — axial: tumor (Т) reaching the wing of the ilium on the left, the structure of which includes the left external and internal iliac arteries (arrows); б — sagittal: tumor (Т), spreading from the fundus of the uterus to the middle third of the vagina, with invasion of the posterior wall of the bladder and bullous edema of the mucosa (triangular arrow). The angiograms show several sources of tumor blood supply: в — а. obturatoria left (1) with tumor afferents (ellipse); г — а. iliolumbalis left (2) with tumor afferents (ellipse); д — а. pudenda interna (3) with contrasting of the a. vesicalis inferior (4) with tumor afferents (ellipse)

В обеих группах мы не выявили прямых признаков источника кровотечения в виде экстравазации контрастного препарата. Также затруднительно было отследить не прямые признаки в виде обрыва сосуда или его перекалибровки. Это характерно для злокачественного новообразования, поскольку кровотечение носит диффузный характер без четкой локализации, а источник кровотечения — эрозированный афферент. В такой ситуации для получения надежного гемостаза требовалось последовательно закрывать все приводящие сосуды опухоли.

Источники кровоснабжения рецидивных опухолей в 1-й группе пациенток. В этой группе у 4 пациенток наступила менопауза задолго до выявления опухолевого заболевания, у 3 женщин на момент установления диагноза яичники функционировали. Опухолевый процесс в 90 % случаев локализовался только в верхнем этаже малого таза.

Основным источником опухолевых афферентов были маточные артерии (100 %), и максимальный объем ЛНМ пришелся именно на этот бассейн. При этом отмечалась обширная сеть коллатералей между правой и левой сторонами, что потребовало работы на обеих артериях. Явной тропности к сторонам мы не отметили. У женщин с инволютивными изменениями матки отмечалась асимметрия между маточными артериями, связанная с окклюзией проксимального сегмента в 30 % случаев.

Следует отметить, что при окклюзии проксимального сегмента маточной артерии заполнение сосудов шло через коллатерали с верхней пузырной артерией. Это было учтено при химиоэмболизации.

Опухолевые отсевы в латеральные отделы параметрия, в том числе в околососудные и прешеечные

лимфатические узлы, кровоснабжались из маточных и запирающих артерий.

В особую группу мы выделили 5 женщин с изменениями переднего параметрия по данным МРТ. При этом в 2 случаях отмечалась только инфильтрация и тяжесть клетчатки, у 3 пациенток имелось прерывание контуров стенки мочевого пузыря, т.е. прямые признаки инвазии.

С учетом этого во время ТАХЭ выполнялась селективная ангиография верхней пузырной артерии, которая во всех случаях диагностировала опухолевые афференты. Они были закрыты.

В перечисленных выше ситуациях объем ЛНМ составил 25 мл.

У 1 пациентки с продолженным ростом рака эндометрия опухолевый процесс распространился от дна матки до средней трети влагалища, с прямой инвазией мочевого пузыря по всей задней стенке. Дополнительная селективная ангиография нижних пузырных артерий, запирающих и внутренних срамных артерий показала неоангиогенез, который был закрыт микросферами, при этом проходимость самих сосудов сохранена.

Без указания на поражение средней трети влагалища манипуляции на нижней пузырной артерии не проводились.

У 2 женщин опухолевый процесс достигал боковых стенок малого таза: у 1 — за счет огромного опухолевого массива, у 1 — за счет конгломератов метастатически измененных подвздошных лимфатических узлов. В неоангиогенезе при этом участвовала подвздошно-поясничная артерия (рис. 1).

Огромные размеры опухоли, протяженная инвазия мочевого пузыря, распространение до боковых стенок

малого таза были учтены на дооперационном этапе, и объем подготовленных ЛНМ составил 50 мл.

Сводные данные по источникам неоангиогенеза в группе пациенток, у которых матка с придатками не были удалены, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сводные данные по источникам афферентов рецидивной опухоли малого таза при сохраненной матке

Table 3. Summary information on vessels supplying recurrent pelvic tumors in patients who had no hysterectomy

Источник афферентов опухоли Tumor-supplying vessel	Частота встречаемости, % Frequency, %
Маточная артерия Uterine artery	100
Верхняя пузырная артерия Superior vesical artery	70
Нижняя пузырная артерия Inferior vesical artery	14
Запирательная артерия Obturator artery	28
Внутренняя срамная артерия Internal pudendal artery	14
Подвздошно-поясничная артерия Iliolumbar artery	28

Таким образом, на дооперационном этапе МРТ дала информацию о размерах опухолевого поражения, вовлечении смежных анатомических структур. Эти данные рентгенохирург использовал для расчета числа флаконов ЛНМ и объема для разведения цистостатика, а также рационального распределения ЛНМ по всей опухоли.

В результате ТАХЭ у всех женщин был достигнут гемостаз к концу 1-х суток после операции. В дальнейшем пациентки продолжили комбинированную противоопухолевую терапию соответственно утвержденным протоколам. Рецидива опухолевых кровотечений ни в одном случае не наблюдалось.

Источники кровоснабжения рецидивных опухолей во 2-й группе пациенток. Совсем другую ангиографическую картину мы увидели во 2-й группе женщин. При поражении культи шейки матки ($n = 5$), в том числе с вовлечением тазовой брюшины, максимальный объем израсходованных микросфер пришелся на бассейн запирательной артерии. Существенного различия между сторонами тела не отмечалось, поскольку во всех случаях имелось циркулярное поражение с некоторой латерализацией. Верхняя пузырная артерия также давала афференты к опухоли, однако в меньшем количестве.

У пациенток с рецидивом в культе влагалища ($n = 5$) отмечалась явная латерализация процесса. Источник

кровоснабжения опухоли зависел от уровня поражения по вертикальной оси: верхняя треть ($n = 3$) – неоангиогенез из запирательной артерии и верхней пузырной артерии; средняя и нижняя треть ($n = 2$) – из нижней пузырной и внутренней срамной артерии. При вовлечении в процесс прямой кишки и тазовой диафрагмы ($n = 2$) включались дистальные сегменты нижней брыжеечной артерии.

Объем ЛНМ во всех случаях составил 25 мл ввиду малой емкости сосудистого русла из-за предшествующих операций.

Сводные данные по источникам неоангиогенеза в группе пациенток с удаленной маткой с придатками представлены в табл. 4.

Таблица 4. Сводные данные по источникам афферентов рецидивной опухоли малого таза при удаленной матке

Table 4. Summary information on vessels supplying recurrent pelvic tumors in patients after hysterectomy

Источник афферентов опухоли Tumor-supplying vessel	Частота встречаемости, % Frequency, %
Запирательная артерия Obturator artery	80
Верхняя пузырная артерия Superior vesical artery	80
Нижняя пузырная артерия Inferior vesical artery	20
Внутренняя срамная артерия Internal pudendal artery	20
Нижняя брыжеечная артерия Inferior mesenteric artery	20

Следует отметить значимость предоперационной МРТ в этой категории пациенток. В связи с измененной сосудистой анатомией селективная ангиография и катетеризация целевых артерий были технически сложны и выполнялись только по диагностированным этажам опухолевого процесса.

Кроме того, вовлечение в неоангиогенез пузырных артерий требовало точной доставки микросфер непосредственно в афференты опухоли, оставляя проходным сам магистральный сосуд. Зная о латерализации процесса, рентгенохирург мог максимально обработать микросферами опухоль, не опасаясь осложнений со стороны мочевого пузыря. Физиологические анастомозы из контралатеральной пузырной артерии компенсировали кровоснабжение.

Вовлечение в процесс тазовой диафрагмы диагностировалось только при МРТ. Прямых ангиографических признаков неоангиогенеза не было, однако отмечались выраженная сосудистая сеть и патологический ретроградный заброс контрастного препарата

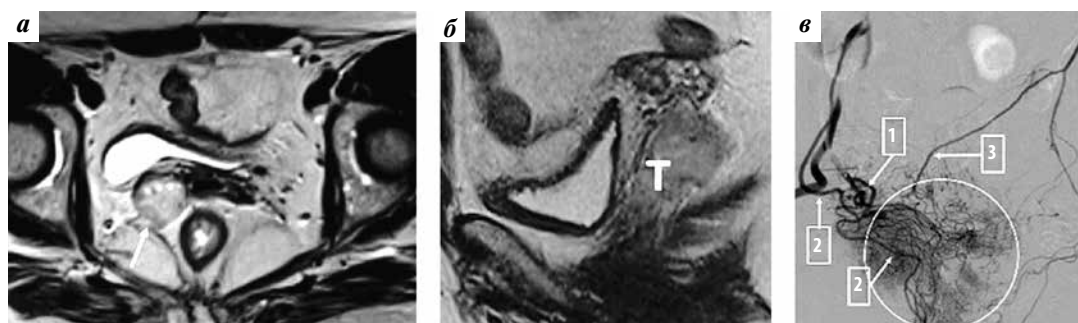


Рис. 2. Пациентка 62 лет. Эндометриальная стромальная саркома T1aN1M0, продолженный рост. Магнитно-резонансная томография в режиме T2-взвешенных изображений: а — аксиальная проекция: опухоль в параметрии справа, с инвазией мышц тазовой диафрагмы (стрелка); б — сагиттальная проекция: опухоль (Т), расположенная в параметрии справа, с инвазией нижней трети влагалища. На ангиограмме представлены несколько источников кровоснабжения опухоли: в — нижняя пузырная артерия (1), внутренняя срамная артерия (2), нижняя брыжеечная артерия (3) с опухолевыми афферентами (овал)

Fig. 2. Woman 62 years old. Endometrial stromal sarcoma T1aN1M0, continued growth. Magnetic resonance imaging in T2-weighted image mode: а — axial: tumor in the parametrium on the right, with invasion of the pelvic diaphragm muscles (arrow); б — sagittal: tumor (T), located in the parametrium on the right, with invasion of the lower third of the vagina. The angiogram shows several sources of tumor blood supply: в — a. vesicalis inferior (1), a. pudenda interna (2), a. mesenterica inferior (3), with tumor afferents (ellipse)

в нижнюю брыжеечную артерию (рис. 2). Этот факт требовал аккуратной доставки микросфер во избежание нецелевой эмболизации.

В результате ТАХЭ во всех случаях был достигнут гемостаз к концу 1-х суток после операции. Семь пациенток в дальнейшем получили дополнительную противоопухолевую терапию. Трем женщинам усиления терапии не потребовалось, при наблюдении в динамике время без прогрессирования составило от 6 до 11 мес. Рецидива опухолевых кровотечений во всех случаях не наблюдалось.

Закключение

Для результативного выполнения ТАХЭ при рецидивных опухолях малого таза требуется тщательное предоперационное планирование. В этом процессе участвуют онколог, врач-диагност, рентгенохирург.

Магнитно-резонансная томография малого таза фактически является дорожной картой, на основе которой рассчитывается объем подготавливаемого цитостатика и ЛНМ. Также эти данные используются во время самой операции для распределения порций микросфер по зонам кровоснабжения опухоли.

При этом источниками кровоснабжения опухоли могут быть артерии не только переднего ствола внутренней подвздошной артерии, но и заднего ствола. Данные МРТ позволяют спрогнозировать эту ситуацию. Указания на латерализацию процесса и локализацию по этажам малого таза дают возможность рентгенохирургу работать на целевом бассейне кровоснабжения, не опасаясь пропустить афференты опухоли или получить осложнения.

Селективная ангиография на 1-м этапе ТАХЭ показывает источники неоангиогенеза, физиологические и патологические анастомозы. Эти данные гарантируют полноценную обработку сосудистой системы опухоли и достижение надежного гемостаза. Введение микросфер точно в афференты опухоли с использованием суперселективной микрокатетерной техники предотвращает нецелевую эмболизацию и закупорку магистральных артерий.

Таким образом, мультидисциплинарное планирование позволяет добиться надежного гемостаза, повышает вероятность хорошего циторедуктивного эффекта, предотвращает осложнения со стороны органов малого таза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tianrong S., Wei W., Ping L., Chunlin Ch. Pharmacokinetic comparison between pelvic transarterial chemoembolization and transcatheter arterial chemotherapy in an animal model. *Mol Med Rep* 2009;663–7. DOI: 10.3892/mmr_00000154.
2. Pfaendler K.S., Tewari K.S. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):22–30. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.022.
3. Murakata A.L., Lewin-Smith M.R., Specht Ch.S. et al. Characterization of acrylic polyamide plastic embolization particles in vitro and in human tissue sections by light microscopy, infrared microspectroscopy and scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray analysis. *Modern Pathol* 2006;19:922–30.
4. Pfaendler K.S., Tewari K.S. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):22–30. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.022.
5. Kennoki N., Saguchi T., Sano T. et al. Long-term histopathologic follow-up of a spherical embolic agent; observation of the transvascular migration of HepaSphere™. *BJR Case Rep*

- 2019;5(1):20180066.
DOI: 10.1259/bjrcr.20180066.
6. De Baere T., Plotkin S., Yu R. et al. An *in vitro* evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27(9):1425–31.
DOI: 10.1016/j.jvir.2016.05.015.
7. Hiraki T., Koizumi J., Arai Y. et al. Transcatheter arterial embolization of hypervascular tumors with HepaSphere: prospective multicenter open label clinical trial of microspheres in Japan. *Jpn J Radiol* 2015;33(8):479–86.
DOI: 10.1007/s11604-015-0448-8.
8. Xuegang Y., Guohui X., Ge W. et al. Superselective uterine artery chemoembolization for treatment of locally advanced cervical cancer. *Chinese J Radiol* 2013;47(8):735–8.
9. Инструкции по загрузке цитостатиков в HepaSphere. [Instruction for loading cytostatic agents into the HepaSphere microspheres. (In Russ.)].
10. Bi Y., Wang Y., Zhang J., Shi X. Clinical outcomes of uterine arterial chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage or recurrent cervical cancer. *Abdominal Radiol* (New York) 2021.
DOI: 10.1007/s00261-021-03267-6.
11. Wang H.X., Li S.H., Zhao H.Y. Effect of different preoperative neoadjuvant chemotherapy on cervical cancer angiogenesis and cell proliferation. *J Hainan Med University* 2016;22(20):115–8.
12. Tinelli A., Prudenzano R., Malvasi A. et al. Emergency endovascular nanopharmacologic treatment in advanced gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1250–5.
13. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Шабловский О.Р. и др. Современная химиоэмболизация сосудов малого таза как этап лечения злокачественных опухолей шейки и тела матки. Клиническая практика 2016;(2):50–6. [Kedrova A.G., Lebedev D.P., Shablovskiy O.R. et al. Chemoembolization of pelvic vessels as a stage of treatment for cervical and uterine cancer. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice* 2016;(2):50–6. (In Russ.)].
14. Balcacer P., Shergill A., Litkouhi B. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. *Abdominal Radiol* 2019;44:2557–71.
DOI: 10.1007/s00261-019-01984-7.
15. Lee S.I., Atri M. 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging. *Radiology* 2019;292(1):15–24.
DOI: 10.1148/radiol.2019190088.
16. Yin Y.J., Li H.Q., Sheng X.G. et al. The treatment of pelvic locoregional recurrence of cervical cancer after radical surgery with intensity-modulated radiation therapy compared with conventional radiotherapy: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(6):1058–65.
17. Merz J., Bossart M., Bamberg F., Eisenblaetter M. FIGO staging for cervical cancer – a new role for MRI. *Rofo* 2020;192(10):937–44.
DOI: 10.1055/a-1198-5729.
18. De Foucher T., Bendifallah S., Ouldamer L. et al. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: Retrospective multicenter study from the FRANCOGYN group. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(4):659–65.
DOI: 10.1016/j.ejso.2018.11.014.
19. Bandyopadhyay A., Mukherjee U., Ghosh S. et al. Pattern of failure with locally advanced cervical cancer – a retrospective audit and analysis of contributory factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(1):73–9.
DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.1.73.
20. Song J., Chen W., Zhu X. et al. Short-term efficacy, safety, and cost-effectiveness of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads *versus* synchronous radiochemotherapy for cervical cancer. *Gynecol Obstet* 2019;147(1):29–35.
DOI: 10.1002/ijgo.12888.

Вклад авторов

Е.А. Звездкина: анализ литературы, выполнение диагностических магнитно-резонансных томографий, участие в медицинском консилиуме, анализ результатов, написание статьи;
А.Г. Кедрова: отбор и обследование пациенток, участие в медицинском консилиуме, хирургия на этапах после эмболизации, анализ результатов;
Д.П. Лебедев: исполнитель этапа химиоэмболизации для всех представленных пациенток, анализ результатов;
Т.А. Грея: лекарственное лечение пациенток, анализ результатов;
Д.Н. Панченков: хирургия на этапах после эмболизации;
Ю.А. Степанова: выполнение диагностических ультразвуковых исследований.

Authors' contributions

E.A. Zvezdkina: literature analysis, performing diagnostic magnetic resonance imaging, participation in a medical consultation, analysis of the results, article writing;
A.G. Kedrova: patients' selection and examination, participation in a medical consultation, post-embolization surgery, analysis of the results;
D.P. Lebedev: performer of chemoembolization stage for all presented patients;
T.A. Greyan: participation in medicinal treatment of patients, analysis of the results;
D.N. Panchenkov: post-embolization surgery;
Yu.A. Stepanova: performing ultrasound diagnostic.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Звездкина / E.A. Zvezdkina: <https://orcid.org/0000-0002-0277-9455>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of O.K. Skobelkin State Research Center for Laser Medicine, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.11.2021. Принята к публикации: 20.12.2021.

Article submitted: 23.11.2021. Accepted for publication: 20.12.2021.



Гетерогенность EpCAM-положительных клеток в асцитической жидкости low-grade серозной карциномы яичников: клинический случай

Е.В. Кайгородова^{1,2}, О.В. Ковалев², А.Л. Чернышова¹, С.В. Вторушин^{1,2}, О.В. Шпилёва¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Евгения Викторовна Кайгородова zlobinae@mail.ru

Рак яичников (РЯ) – одна из наиболее злокачественных и агрессивно протекающих опухолей женской репродуктивной системы. Одной из наиболее актуальных проблем является поздняя диагностика РЯ: согласно статистическим данным, более 2/3 всех случаев заболевания выявляются лишь на III–IV стадии. РЯ характеризуется уникальным метастатическим процессом. Самый ранний и наиболее распространенный путь метастазирования – имплантационный. Он часто сопровождается накоплением в брюшной полости жидкости, называемым асцитом. В данном клиническом случае отражена большая гетерогенность опухолевых клеток в асцитической жидкости пациентки с low-grade серозной карциномой яичников, выявленной с помощью многоцветной проточной цитометрии. Показаны преимущество и польза данного метода в диагностике РЯ. Применение многоцветной проточной цитометрии открывает большие возможности для развития жидкостной биопсии в онкологии.

Ключевые слова: low-grade серозная карцинома яичников, асцитические опухолевые клетки, опухолевая гетерогенность, EpCAM, многоцветная проточная цитометрия, жидкостная биопсия

Для цитирования: Кайгородова Е.В., Ковалев О.В., Чернышова А.Л. и др. Гетерогенность EpCAM-положительных клеток в асцитической жидкости low-grade серозной карциномы яичников: клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):90–5. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-90-95.

Heterogeneity of EpCAM-positive cells in low-grade serous ovarian carcinoma ascitic fluid: a clinical case

E. V. Kaigorodova^{1,2}, O. V. Kovalev², A. L. Chernyshova¹, S. V. Vtorushin^{1,2}, O. V. Shpileva¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyy St., Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University; 2, Moscovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Evgeniya Viktorovna Kaigorodova zlobinae@mail.ru

Ovarian cancer is one of the most malignant and aggressive tumors of the female reproductive system. Late diagnosis is one of the most significant problems: more than two-thirds of cases are detected only at stage III–IV. Ovarian cancer is characterized by a unique metastatic process. Implantation is the earliest and most common way of metastasis. It is often accompanied by fluid accumulation in the abdominal cavity, known as ascites. We report a case of low-grade serous ovarian carcinoma with a large heterogeneity of tumor cells in the ascitic fluid detected using multicolor flow cytometry. We demonstrated the advantages and benefits of this method in the diagnosis of ovarian cancer. Multicolor flow cytometry opens new horizons for liquid biopsy in oncology.

Key words: low-grade ovarian serous carcinoma, ascitic tumor cells, tumor heterogeneity, EpCAM, multicolor flow cytometry, liquid biopsy

For citation: Kaigorodova E. V., Kovalev O. V., Chernyshova A. L. et al. Heterogeneity of EpCAM-positive cells in low-grade serous ovarian carcinoma ascitic fluid: a clinical case. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):90–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-90-95.

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее злокачественных и агрессивно протекающих опухолей женской репродуктивной системы. Среди женского населения Российской Федерации РЯ занимает 9-е место (4,2 %) в структуре онкологической заболеваемости, с повышением показателя заболеваемости на 4,66 %, что было зафиксировано в период с 2008 по 2018 г. [1]. По данным, предоставленным международной группой экспертов, показатель смертности от данной нозологической формы продолжит неуклонно расти и к 2035 г. превысит 250 000 [2–4]. Стоит отметить, что одной из наиболее актуальных проблем РЯ является его поздняя диагностика: согласно статистическим данным, более 2/3 всех случаев заболевания выявляются лишь на III–IV стадии процесса [5, 6]. Эпителиальный РЯ можно разделить на более распространенные, агрессивные виды рака типа II и менее распространенные, медленно растущие виды рака типа I. В рамках этой модели серозные карциномы яичников можно разделить на опухоли высокой степени злокачественности (high-grade) (тип II) и опухоли низкой степени злокачественности (low-grade) (тип I). Серозные карциномы низкой степени злокачественности обычно встречаются у молодых женщин и имеют относительно благоприятный прогноз, несмотря на то что устойчивы к химиотерапии [7]. РЯ характеризуется уникальным метастатическим процессом. Самый ранний и наиболее распространенный путь метастазирования — имплантационный. Он часто сопровождается накоплением в брюшной полости жидкости (асцитом).

Асцитическая жидкость является перспективным биологическим материалом для получения информации о характере опухолевого процесса при РЯ. Недавние исследования показали, что клетки асцитической жидкости больных РЯ представляют собой гетерогенную популяцию, в состав которой входят стволовые опухолевые клетки [8]. Известно, что маркерами стволовых опухолевых клеток РЯ являются CD44, CD24, CD133, CD117 [9]. Молекулу адгезии эпителиальных клеток (EPCAM) широко используют при обнаружении циркулирующих опухолевых клеток. EPCAM сверхэкспрессируется в более чем 70 % случаев РЯ, и ее уровень тесно связан со злокачественным асцитом, химиорезистентностью и снижением выживаемости у пациентов [10, 11].

Цель описания клинического случая — показать гетерогенность EPCAM-положительных асцитических опухолевых клеток, выявленных методом многоцветной проточной цитометрии у пациентки с low-grade серозной карциномой яичников, и пользу данного метода в диагностике.

Клинический случай

Пациентка 44 лет поступила в отделение онкогинекологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский

медицинский центр Российской академии наук» в марте 2021 г. с жалобами на слабость, недомогание, периодические ноющие тянущие боли в низу живота в течение 6 мес, с тенденцией к усилению в последние 2 мес. Из анамнеза: менструации с 14 лет, установились сразу, по 4 дня через 27, регулярные, умеренные, безболезненные. Гинекологический паритет: Б-4, Р-2, А-2. Гинекологический анамнез не отягощен, гормональную терапию не получала. Наследственный анамнез отягощен по линии отца — рак кишечника. За время нахождения в стационаре проведено полное клиничко-лабораторное обследование. При бимануальном осмотре: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу, влагалище емкое, своды свободные. Матка и придатки пальпируются в едином конгломерате до 16 см в диаметре, бугристые, плотные, ограниченно подвижные. Выделения — бели.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза и брюшной полости: умеренные диффузные изменения печени. Хронический холецистит. Миома матки. Гематометра. Кисты шейки матки и эндоцервикса. Объемные новообразования яичников. Свободная жидкость в полости малого таза. Канцероматоз брюшины. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза с болюсным контрастированием (контрастный препарат Мультихэнс, 15 мл): МР-признаки опухоли яичников (Cr). Вероятна инфильтрация матки и мезоректальной фасции. Канцероматоз? Асцит. Наботовы кисты.

Исследование опухолевых маркеров показало повышение уровней СА-125 до 2800 МЕ, HE-4 до 2766 pM.

По данным проведенного обследования было принято решение о целесообразности выполнения хирургического вмешательства в объеме лапароскопии, ревизии, стадирования, биопсии опухоли. В марте 2021 г. пациентке проведено оперативное лечение. При ревизии выявлено: по париетальной брюшине всех отделов брюшной полости определяются множественные метастатические узлы диаметром до 5–8 мм, местами сливающиеся между собой. Аналогичные изменения по брюшине надпеченочного пространства и в селезеночном углу. Большой сальник тотально имбибирован множеством метастатических узлов различного диаметра. Придатки увеличены до 8 см справа, до 7 см слева, плотные, с множественными папиллярными разрастаниями, в едином конгломерате с маткой и тесной взаимосвязи с петлями кишечника. В заднем своде — опухолевые массы, плотные, бугристые. Выпот в брюшной полости до 200 мл, светло-желтого опалесцирующего цвета, без взвеси. Отмечается наличие «нежных» спаек в малом тазу и верхнем этаже брюшной полости.

Взяты фрагменты опухолевой ткани (папиллярных разрастаний) по париетальной брюшине, в области придатков, большом сальнике. На рис. 1 представлены фотографии брюшной полости при проведении лапароскопии с помощью лапароскопической стойки Karl Storz.

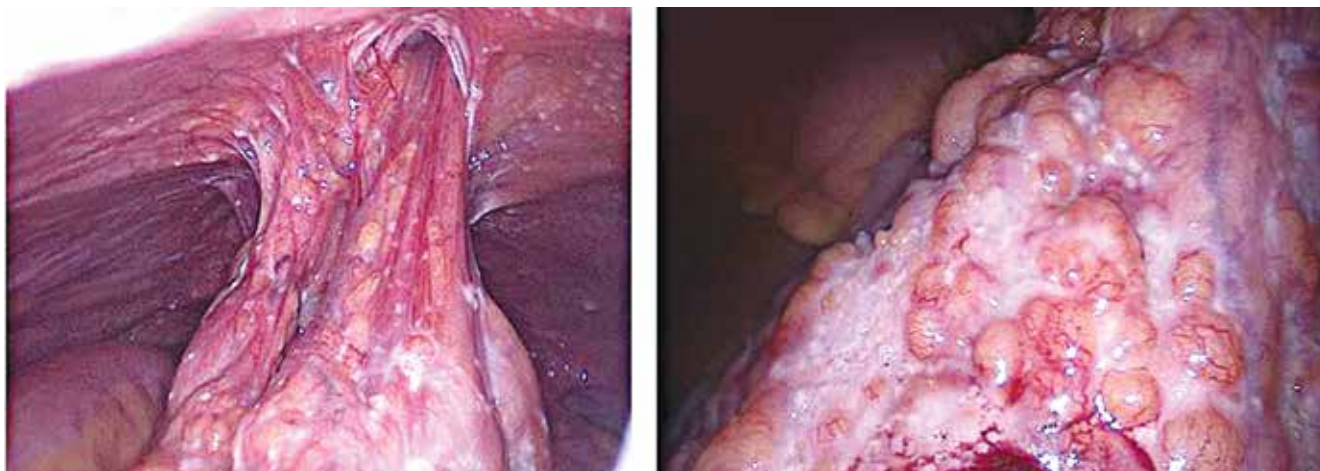


Рис. 1. Фотографии брюшной полости при проведении лапароскопии пациентки 44 лет

Fig. 1. Photos of the abdominal cavity during laparoscopy in a 44-year-old patient

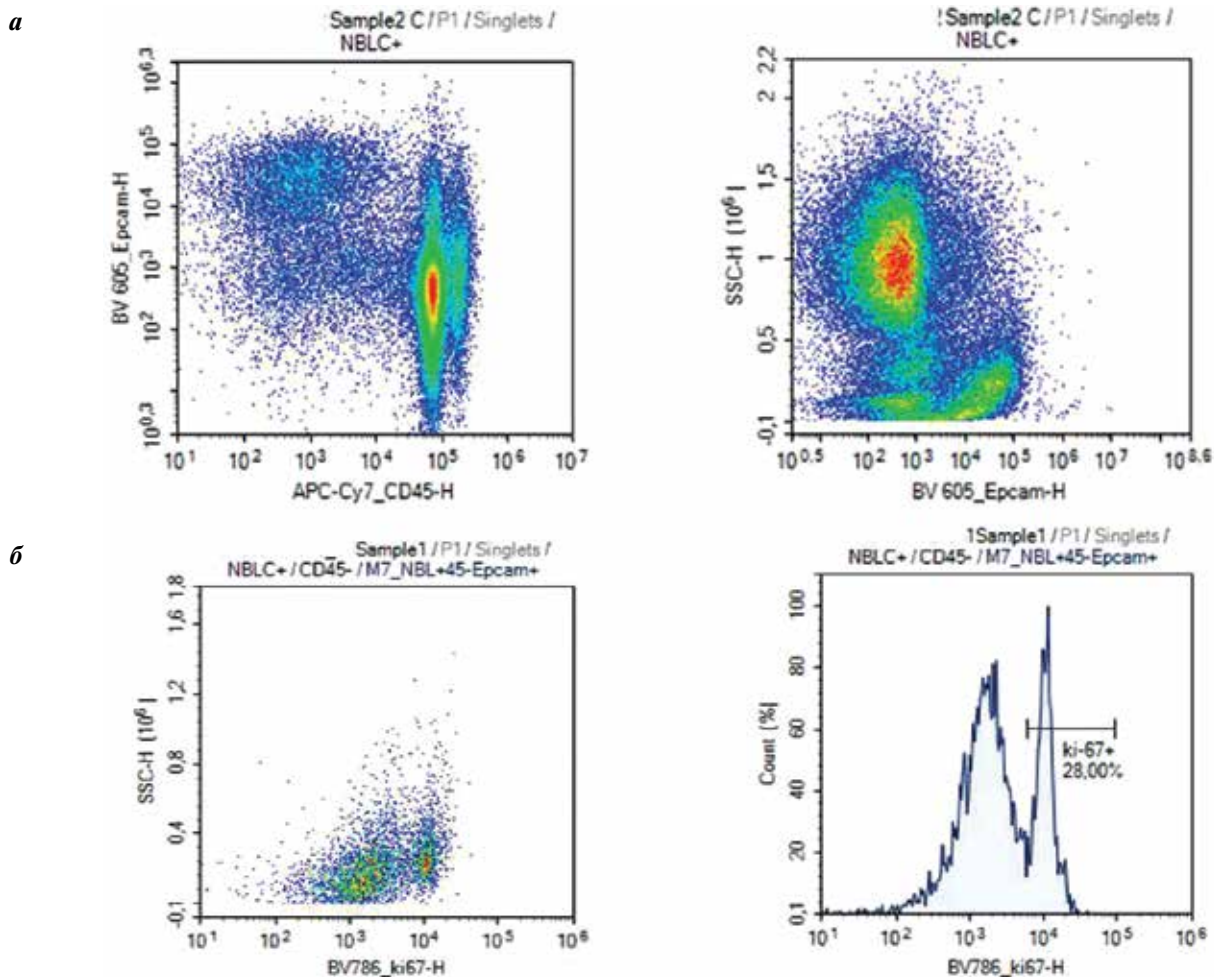


Рис. 2. Популяции ЕpСAM-положительных клеток в асцитической жидкости, выявленные методом многоцветной проточной цитометрии на аппарате Novocyte 3000 (ACEA Biosciences, США) с применением программного обеспечения NovoExpress (Agilent, США): а – гейтирование живых ядродержащих клеток по CD45 и ЕpСAM; б – гейтирование по маркеру Ki-67 популяции ЕpСAM+CD45– опухолевых клеток в асцитической жидкости пациентки 44 лет

Fig. 2. Clusters of EpCAM-positive cells in ascitic fluid detected using multicolor flow cytometry with Novocyte 3000 (ACEA Biosciences, USA) and NovoExpress software (Agilent, США): а – gating of living nucleated cells by CD45 and EpCAM markers; б – gating of EpCAM+CD45– tumor cells by Ki-67 in the ascitic fluid of a 44-year-old patient

Цитологический анализ асцитической жидкости показал только наличие выраженного воспаления и клеток мезотелия с признаками пролиферации (стекло №425 от 18.03.2021), в то время как многоцветная проточная цитометрия асцитической жидкости при использовании меченных различными флуорофорами моноклональных антител к CD45, EpCAM, CK, MUC16, CD44, CD24, CD133, N-cadherin, HER2, Ki-67 и ядерного красителя живых клеток NucBlue® Live ReadyProbes® Reagent выявила большое разнообразие EpCAM+ опухолевых клеток в асцитической жидкости.

На рис. 2 показаны популяции EpCAM+ клеток в асцитической жидкости, выявленные методом многоцветной проточной цитометрии на аппарате Novocyt 3000 (ACEA Biosciences, США) с применением программного обеспечения NovoExpress (Agilent, США).

Гистологическое исследование операционного материала (рег. № 7127-28/21 от 23.03.2021) показало наличие low-grade серозной карциномы (ICD-O code 8461/3) с единичными псаммомными тельцами. На рис. 3 представлен микропрепарат операционного материала опухолевой ткани. Опухоль микропапиллярного строения, с наличием единичных железистых структур и немногочисленными отдельно лежащими кластерами атипичных клеток. Опухолевые структуры выполнены слабополиморфными, преимущественно призматическими и кубическими клетками средних размеров, с тонкой нечеткой цитоплазматической мембраной, скудной, слабоэозинофильной гомогенной цитоплазмой и крупными, относительно мономорфными, гиперхромными ядрами преимущественно округлой и овоидной формы, с четкой ровной кариоплазматической мембраной, равномерно распределенным пылевидным хроматином; в части клеток визуализируются мелкие округлые ядрышки. Митотическая

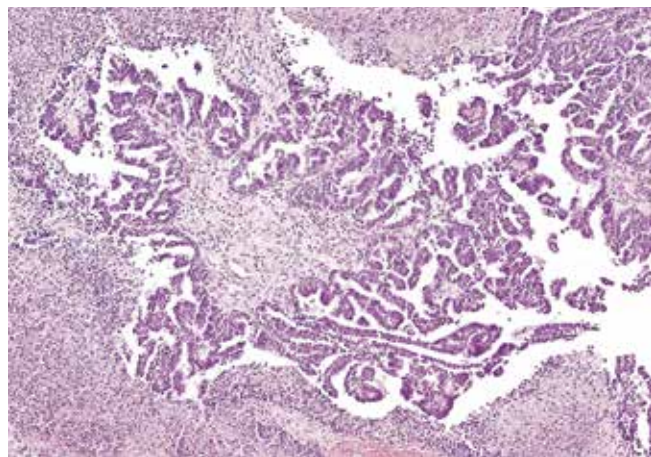


Рис. 3. Low-grade серозная карцинома яичника. Микрофотография получена с помощью гистологического сканера Aperio AT2, Leica, большое увеличение. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. Low-grade serous ovarian carcinoma. The photo was made using the histological scanner Aperio AT 2, Leica; high magnification. Hematoxylin and eosin staining

активность опухоли составляет до 3 фигур на 10 полей зрения (при увеличении 400). Опухоль погружена в умеренно выраженную строму с неравномерно выраженной лимфоидной инфильтрацией, в части полей представленной крупными лимфоидными агрегатами, в части полей зрения — дискретно расположенными лимфоцитами. В единичных полях визуализируются очаговые скопления нейтрофилов. Определяются единичные мелкие очаговые некрозы.

Иммуногистохимическое исследование операционного материала показало положительную экспрессию EpCAM и цитокератина 7 (рис. 4–5). Уровень пролиферативной активности опухолевой ткани составил 70 % (рис. 6).

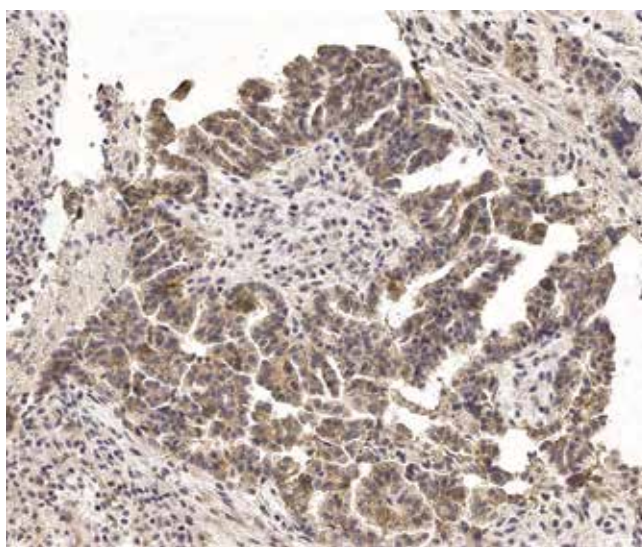


Рис. 4. Мембранная экспрессия EpCAM в low-grade серозной карциноме яичника. Микрофотография получена с помощью гистологического сканера Aperio AT2, Leica, большое увеличение

Fig. 4. Membrane expression of EpCAM in low-grade serous ovarian carcinoma. The photo was made using the histological scanner Aperio AT2, Leica; high magnification

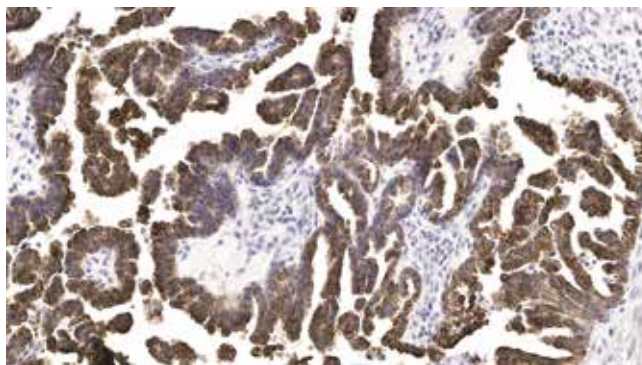


Рис. 5. Экспрессия цитокератина 7 в low-grade серозной карциноме яичника. Микрофотография получена с помощью гистологического сканера Aperio AT2, Leica, малое увеличение

Fig. 5. Expression of cytokeratin 7 in low-grade serous ovarian carcinoma. The photo was made using the histological scanner Aperio AT2, Leica; low magnification

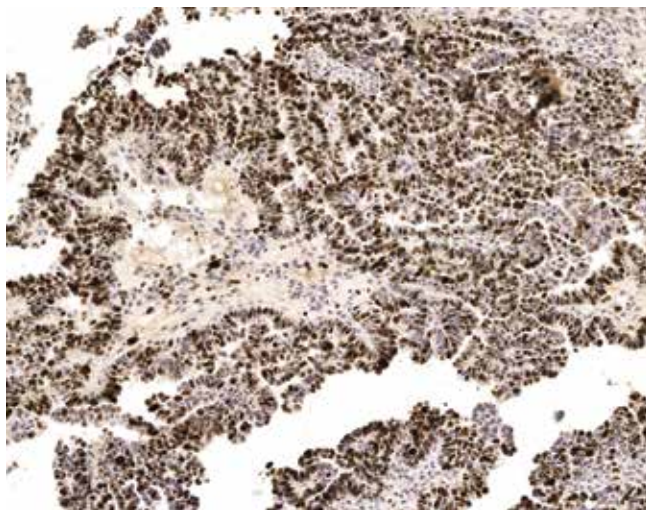


Рис. 6. Ядерная экспрессия Ki-67 в low-grade серозной карциноме яичника. Микрофотография получена с помощью гистологического сканера Aperio AT2, Leica, среднее увеличение

Fig. 6. Nuclear expression of Ki-67 in low-grade serous ovarian carcinoma. The photo was made using the histological scanner Aperio AT2, Leica; medium magnification

Недавние исследования показали, что в асцитической жидкости больных РЯ выявлено 12 популяций Ерсам+ клеток. Клеточный состав асцитической жидкости

больных РЯ представляет собой гетерогенную популяцию. Большую концентрацию асцитических опухолевых клеток представляют собой атипичные/гибридные формы опухолевых клеток с признаком стволовости, а также стволовые опухолевые клетки Ерсам+CD45–CD44+CD24+CD133± как с признаком EMT (epithelial-mesenchymal transition), так и без него [8]. Также показано, что количество асцитических клеток с фенотипом Ерсам+CD45–CD44–CD24+CD133–N-cadherin+ и атипичных/гибридных форм клеток Ерсам+CD45+CD44+–CD24±CD133±N-cadherin± в асцитической жидкости прямо коррелирует со степенью канцероматоза [12].

В представленном нами случае многоцветная проточная цитометрия позволила не только выявить факт наличия опухолевых клеток в асцитической жидкости, подтверждающий клинически выявленный канцероматоз, но и показать гетерогенность асцитических опухолевых клеток и высокий уровень пролиферативной активности. Дальнейшее исследование различных популяций опухолевых клеток в асцитической жидкости и их связи с клиническим течением и эффективностью химиотерапии у больных РЯ является весьма целесообразным и открывает большие перспективы для практических разработок в области жидкостной биопсии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (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 Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
4. Lheureux S., Braunstein M., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin 2019;69(4):280–304. DOI: 10.3322/caac.21559.
5. Matulonis U.A., Sood A.K., Fallowfield L. et al. Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16061. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61.
6. Reid F., Bhatla N., Oza A.M. et al. The World Ovarian Cancer Coalition Every Woman Study: identifying challenges and opportunities to improve survival and quality of life. Int J Gynecol Cancer 2021;31(2):238–44. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000983.
7. Kaldawy A., Segev Y., Lavie O. et al. Low-grade serous ovarian cancer: A review. Gynecol Oncol 2016;143(2):433–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.08.320.
8. Kaigorodova E.V., Fedulova N.V., Ochirov M.O. et al. Dissimilar tumor cell populations in ascitic fluid of ovarian cancer patients. Bulletin of Siberian Medicine 2020;19(1):50–8. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-50-58.
9. Hatina J., Boesch M., Sopfer S. et al. Ovarian Cancer Stem Cell Heterogeneity. Adv Exp Med Biol 2019;1139:201–21. DOI: 10.1007/978-3-030-14366-4_12.
10. Keller L., Werner S., Pantel K. Biology and clinical relevance of EpCAM. Cell Stress 2019;3(6):165–80. DOI: 10.15698/cst2019.06.188.
11. Tavsani Z., Ayar Kayali H. EpCAM-claudin-tetraspanin-modulated ovarian cancer progression and drug resistance. Cell Adh Migr 2021;14(1):57–68. DOI: 10.1080/19336918.2020.1732761.
12. Kaigorodova E.V., Ochirov M.O., Molchanov S.V. et al. Dissimilar populations of EpCAM-positive cells in ascitic fluid of ovarian cancer patients: a relationship with the degree of carcinomatosis. Bulletin of Siberian Medicine 2021;20(2):44–53. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-44-53.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Медицинская геномика» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» за возможность использования научного оборудования.

Acknowledgment

The authors are grateful to The Core Facility “Medical genomics”, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences for the opportunity to use scientific equipment.

Вклад авторов

Е.В. Кайгородова, О.В. Ковалев, А.Л. Чернышова, С.В. Вторушин, О.В. Шпилёва: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contribution

E.V. Kaigorodova, O.V. Kovalev, A.L. Chenyshova, S.V. Vtorushin, O.V. Shpileva: obtaining data for analysis and data analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Кайгородова / E.V. Kaigorodova: <https://orcid.org/0000-0003-4378-6915>

О.В. Ковалев / O.V. Kovalev: <https://orcid.org/0000-0002-6826-725X>

А.Л. Чернышова / A.L. Chenyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>

С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

О.В. Шпилёва / O.V. Shpileva: <https://orcid.org/0000-0003-0617-4688>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-2017.2020.7.

Financing. This work was funded by grant of the President of the Russian Federation MD-2017.2020.7.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Работа одобрена локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 4 от 02.04.2018).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The work was approved by the local ethics committee of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 4 dated 02.04.2018).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.