

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Диагностические возможности
маммосцинтиграфии и метода
молекулярной визуализации
молочных желез при выявлении
различных биологических
подтипов рака молочной железы*

*Отдаленные
онкологические результаты
органосохраняющего лечения
без послеоперационной лучевой
терапии у больных ранним
раком молочной железы
старше 65 лет*

*Нюансы гиперплазии
эндометрия и рецидивов
интраэпителиальных неоплазий
шейки матки*

*Что может гинеколог
при фиброзно-кистозной
болезни молочных желез?*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

3

2022/том 18

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

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



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

3^{ТОМ 18}
'22

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. 2022. Том 18. № 3. 1–120.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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 ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



Scopus

In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

3 VOL.18
'22

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 "Opukholy Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholy Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2022.
Volume 18. No. 3. 1–120.

© PH "ABV-Press", 2022
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)*

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

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

Zikiryakhodzaev 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 (EAFO), and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (Saint Petersburg, Russia)*

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G Y N E C O L O G Y

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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)

ЖУРНАЛЫ

Scopus **ОНКОУРОЛОГИЯ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus **Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
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 **ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus **УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ**
Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jmo.abvpress.ru/doi>

Scopus **Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus **ОПУХОЛИ
ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus **НЕЙРОХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Тазовая хирургия
и онкология**
ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
двусторонней тазовой
онкологической хирургии

**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

САРКОМЫ
костей, мягких тканей
и опухоли кожи

СА A Cancer Journal
for Clinicians.
Русское издание

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
MD-ONCO

ГАЗЕТЫ

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

**Московская
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**

**Гастроэнтерология
СЕГОДНЯ**

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.С. Попова, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, Л.А. Жукова, П.В. Криворотко, А.С. Артемьева, А.Е. Михнин, А.А. Валитова, В.В. Данилов, А.В. Черная, Т.Т. Табагуа, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.В. Канаев*
Диагностические возможности маммосцинтиграфии и метода молекулярной визуализации молочных желез при выявлении различных биологических подтипов рака молочной железы 14
- Д.Р. Ортабаева, А.Д. Зикирходжаев, Е.А. Рассказова, Э.К. Сарибекян, А.Д. Каприн*
Отдаленные онкологические результаты органосохраняющего лечения без послеоперационной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы старше 65 лет 24
- П.В. Криворотко, В.В. Мортада, Р.С. Песоцкий, А.С. Артемьева, А.С. Емельянов, С.С. Ереценко, Г.А. Дашян, Н.С. Амиров, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, М.М. Мортада, К.Ю. Зернов, Е.К. Жильцова, В.О. Смирнова, Я.И. Бондарчук, Д.А. Еналдиева, С.Н. Новиков, Е.А. Бусько, А.В. Чёрная, П.И. Крживицкий, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семглазова, В.Ф. Семглазов, А.М. Беляев*
Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadьювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли 29

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.И. Бершвили, А.Г. Кедрова, Т.А. Грегян, О.В. Зайцева*
Ожирение и рак молочной железы 40
- В.С. Аполлонова, Е.И. Сидина, Е.В. Ткаченко, А.В. Малек*
МикроРНК-зависимые механизмы резистентности клеток рака молочной железы к таксанам 52
- Э.А. Байчоров, А.Д. Зикирходжаев, А.Х. Исмагилов, Ю.В. Пржедецкий*
Влияние синтетических и биологических матриц на выбор плоскости при реконструкции молочной железы. Современное состояние проблемы. 64

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- В.С. Суркова, Н.Н. Волченко, Е.А. Никитина, Е.А. Трошенков, А.М. Лаврова, Г.Г. Хакимова*
Первичная альвеолярная рабдомиосаркома кожи молочной железы: клиническое наблюдение и обзор литературы 71
- А.И. Стукань, З.К. Хачмамук, В.В. Антипова, А.В. Дзагаштокова*
Значение и возможные причины утраты экспрессии гормональных рецепторов при метастатическом раке молочной железы. Фенотипическая эволюция люминального *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы в трижды негативный подтип при метастазировании в легкие и стратегия PARP-ингибирования в ранней линии терапии 78

СО Д Е Р Ж А Н И Е

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.С. Собивчак, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.С. Мухина, А.С. Каурцева*
**Злокачественная трансформация гиперпластических процессов эндометрия:
иммуногистохимические особенности 89**
- А.О. Шумейкина, С.Э. Красильников, А.Г. Кедрова, А.С. Мансурова, А.Л. Чернышова,
И.В. Качесов, Е.Б. Логашенко*
Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных повреждений шейки матки 100

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- И.В. Высоцкая, Е.А. Ким, В.Ю. Кирсанов, С.Б. Поликарпова, В.Е. Пономарев*
Мастодинон: реалии и перспективы. 107

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Е.А. Ульрих, Е.Л. Дикарева, А.Д. Джарбаева, О.А. Жамборова, Т.М. Первунина,
Э.В. Комличенко, С.А. Проценко, Г.М. Телетаева, О.А. Ли, А.С. Артемьева,
И.А. Мащенко, Г.Ф. Кутушева, Т.Ю. Семиглазова, А.Ф. Урманчиева*
**Злокачественная трофобластическая неоплазия на фоне развивающейся
беременности: редкая гинекологическая опухоль с шансом
благоприятного исхода для матери и плода 113**

- ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 119**

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

N.S. Popova, S.N. Novikov, P.I. Krzhivitskiy, L.A. Zhukova, P.V. Krivorotko, A.S. Artemyeva, A.E. Michnin, A.A. Valitova, V.V. Danilov, A.V. Chyornaya, T.T. Tabagua, Zh.V. Bryantseva, I.A. Akulova, S.V. Kanaev

Diagnostic capabilities of breast scintigraphy and molecular imaging of the mammary glands in the detection of various biological subtypes of breast cancer 14

D.R. Ortabaeva, A.D. Zikiryakhodzhaev, E.A. Rasskazova, E.K. Saribekyan, A.D. Kaprin

Long-term oncological outcomes of organ-sparing treatment of patients with early breast cancer aged 65 years and older who had no postoperative radiation therapy 24

P.V. Krivorotko, V.V. Mortada, R.S. Pesotskiy, A.S. Artemyeva, A.S. Emelyanov, S.S. Ereshchenko, G.A. Dashyan, N.S. Amirov, T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, M.M. Mortada, K.Yu. Zernov, E.K. Zhiltsova, V.O. Smirnova, Ya.I. Bondarchuk, D.A. Enaldieva, S.N. Novikov, E.A. Busko, A.V. Chernaya, P.I. Krzhivitskiy, R.M. Paltuev, T.Yu. Semiglazova, V.F. Semiglazov, A.M. Belyaev

Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response 29

REVIEWS

A.I. Berishvili, A.G. Kedrova, T.A. Greyan, O.V. Zaitseva

Obesity and breast cancer 40

V.S. Apollonova, E.I. Sidina, E.V. Tkachenko, A.V. Malek

MicroRNA-dependent mechanisms of taxane resistance in breast cancer 52

E.A. Baychorov, A.D. Zikiryakhodzhaev, A.Kh. Ismagilov, Yu.V. Przhedetskiy

The influence of synthetic and biologic matrices on the choice of the implant plane during breast reconstruction. The modern state of the problem 64

CLINICAL CASE

V.S. Surkova, N.N. Volchenko, E.A. Nikitina, E.A. Troshenkov, A.M. Lavrova, G.G. Khakimova

Primary alveolar rhabdomyosarcoma of the breast skin: a case report and literature review 71

A.I. Stukan, Z.K. Khachmamuk, V.V. Antipova, A.V. Dzagashtokova

Significance and possible causes of hormone receptor expression loss in metastatic breast cancer. Phenotypic evolution of luminal *BRCA1*-associated breast cancer to triple negative subtype in lung metastasis and PARP inhibition strategy in early-line therapy 79

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

M.S. Sobivchak, A.E. Protasova I—, G.A. Raskin, M.S. Mukhina, A.S. Kaurtseva

Malignant transformation of endometrial hyperplastic processes: immunohistochemical features. 89

C O N T E N T S

*A.O. Shumeykina, S.E. Krasilnikov, A.G. Kedrova, A.S. Mansurova, A.L. Chernyshova,
I.V. Kachesov, E.B. Logashenko*
Risks and treatment for recurrent intraepithelial cervical lesions 100

REVIEWS

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim, V.Yu. Kirsanov, S.B. Polikarpova, V.E. Ponomarev
Mastodinon: realities and prospects 107

CLINICAL CASE

*E.A. Ulrikh, E.L. Dikareva, A.D. Dzharbaeva, O.A. Zhamborova, T.M. Pervunina,
E.V. Komlichenko, S.A. Protsenko, G.M. Teletaeva, O.A. Li, A.S. Artemyeva,
I.A. Mashenko, G.F. Kutusheva, T.Yu. Semiglazova, A.F. Urmancheeva*
**Trophoblastic neoplasia on the background of developing pregnancy: a rare gynecological
tumor with a chance of favorable outcome for mother and fetus 113**

INFORMATION FOR AUTHORS 119

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-14-23



Диагностические возможности маммосцинтиграфии и метода молекулярной визуализации молочных желез при выявлении различных биологических подтипов рака молочной железы

Н.С. Попова, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, Л.А. Жукова, П.В. Криворотько, А.С. Артемьева, А.Е. Михнин, А.А. Валитова, В.В. Данилов, А.В. Черная, Т.Т. Табагуа, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.В. Канаев

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

Контакты: Надежда Сергеевна Попова yfl.if@mail.ru

Введение. Своевременная и точная диагностика является основой эффективного лечения рака молочной железы (РМЖ). Стандартные методы диагностики (маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) играют основную роль при выявлении РМЖ, но в ряде случаев их информативность недостаточна. Выполнение маммосцинтиграфии (МСГ) или молекулярной визуализации (МВ) молочных желез с туморотропным препаратом ^{99m}Tc -технетрилом у больных РМЖ позволяет существенно повысить точность диагностики, однако информативность МСГ/МВ при выявлении различных биологических подтипов РМЖ не изучена.

Цель исследования – установить возможности МСГ/МВ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике различных биологических подтипов РМЖ.

Материалы и методы. В анализ вошли результаты МСГ/МВ 1080 женщин (2154 молочные железы), обследованных в связи с подозрением на наличие РМЖ. МСГ/МВ выполнялись через 5–15 мин после внутривенного введения в вену одной из стоп 370–740 МБк туморотропного препарата ^{99m}Tc -технетрила. В 2007–2020 гг. МСГ проводилась на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips); с 2020 г. МВ осуществляется на специализированной гамма-камере Discovery NM750b (General Electric). Оценка полученных данных производилась врачами-радиологами. Верификация изменений в молочной железе осуществлялась с помощью морфологического исследования (1060 случаев) или при динамическом наблюдении.

Результаты. Чувствительность, специфичность и общая точность МСГ/МВ составили 90, 98 и 95 % соответственно. При диагностике новообразований диаметром до 10 мм чувствительность МСГ/МВ снизилась до 83 %. У больных с различными биологическими подтипами РМЖ чувствительность МСГ/МВ составила: люминальный А РМЖ – 88 %; люминальный В– – 91 %; люминальный В+ – 92 %; трижды негативный – 93 %; HER2+ – 96 %. Интенсивность накопления радиофармпрепарата в опухоли зависела от биологического подтипа РМЖ. Установлены следующие значения средней величины коэффициента накопления радиофармпрепарата: люминальный А РМЖ – 1,59; люминальный В– – 1,71; люминальный В+ – 1,95; трижды негативный – 1,93; HER2+ – 2,22.

Выводы. Ретроспективный анализ результатов обследования указывает на высокую информативность методов радионуклидной визуализации РМЖ. Отмечаются достоверные отличия в интенсивности накопления ^{99m}Tc -технетрила в опухоли у больных с различными биологическими подтипами РМЖ ($p = 0,01–0,004$). Установлены достоверные различия чувствительности МСГ/МВ при диагностике люминального А и HER2+ подтипов РМЖ: 88 и 96 % соответственно ($p = 0,02$).

Ключевые слова: маммосцинтиграфия, рак молочной железы, ^{99m}Tc -технетрил

Для цитирования: Попова Н.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Диагностические возможности маммосцинтиграфии и метода молекулярной визуализации молочных желез при выявлении различных биологических подтипов рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):14–23. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-14-23

Diagnostic capabilities of breast scintigraphy and molecular imaging of the mammary glands in the detection of various biological subtypes of breast cancer

N.S. Popova, S.N. Novikov, P.I. Krzhivitskiy, L.A. Zhukova, P.V. Krivorotko, A.S. Artemyeva, A.E. Michnin, A.A. Valitova, V.V. Danilov, A.V. Chyornaya, T.T. Tabagua, Zh. V. Bryantseva, I.A. Akulova, S.V. Kanaev

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

Contacts: Nadezhda Sergeevna Popova yfl.if@mail.ru

Background. The accurate and early diagnosis of breast cancer can improve efficacy of the treatment. The standard diagnostic methods such as mammography, ultrasound, and magnetic resonance tomography have a pivotal role in the detection of breast tumors, however, in some cases, they have low diagnostic accuracy. Mammoscintigraphy (MSG)/molecular breast imaging (MBI) with tumor-specific radiopharmacy ^{99m}Tc -Technetrit in patients with breast cancer can considerably increase the accuracy of diagnosis. However, the diagnostic performance of MSG/MBI in the detection of different biological subtypes of breast cancer is still under investigation.

Aim. To evaluate the accuracy of MSG/MBI with ^{99m}Tc -Technetrit in diagnosis of different biological subtypes of breast cancer.

Materials and methods. The analysis included the results of MSG/MBI of 1080 patients (2154 mammary glands), who were examined for suspected breast cancer. MSG/MBI were performed 5–15 min after intravenous injection into the vein of one of the feet of 370–740 MBq of tumor-specific radiopharmacy ^{99m}Tc -Technetrit. Examinations performed from 2007–2020 was carried out on the emission computed tomography Forte (Philips); since 2020 the molecular visualization has been providing on the special gamma-camera Discovery NM750b (General Electric). The obtained data were evaluated by 2 experienced radiologists. Verification of changes in breasts was provided by morphological examination (1060 cases) or dynamic observation.

Results. The sensitivity, specificity and overall accuracy of MSG/MBI were 90 %, 98 %, 95 % correspondingly. When diagnosing tumors with a diameter of up to 10 mm, the sensitivity of MSG/MBI was decreased to 83 %. In patients with various biological subtypes, the sensitivity of MSG/MBI was as follows: luminal A – 88 %; luminal B– – 91 %; luminal B+ – 92 %; triple negative – 93 %; HER2-positive – 96 %. The intensity of tumor uptake depended on the biological subtype of breast cancer. The average values of the ^{99m}Tc -Technetrit uptake coefficient were as follows: luminal A – 1.59; luminal B– – 1.71; luminal B+ – 1.95; triple negative – 1.93; HER2-positive – 2.22.

Conclusion. Retrospective analysis indicate high diagnostic performance of MSG/MBI: sensitivity – 90 %, specificity – 98 %, accuracy – 95 %. There are significant differences in the intensity of ^{99m}Tc -Technetrit accumulation in tumors in patients with different biological subtypes of breast cancer ($p = 0.01–0.004$). MSG/MBI characterized by significant differences in the sensitivity in the diagnosis of luminal A and HER2+ breast cancer subtypes: 88 % and 96 %, respectively ($p = 0.02$).

Keywords: mammoscintigraphy, breast cancer, ^{99m}Tc -Technetrit

For citation: Popova N.S., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I. et al. Diagnostic capabilities of breast scintigraphy and molecular imaging of the mammary glands in the detection of various biological subtypes of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(3):14–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-14-23

Введение

Эффективность лечения рака молочной железы (РМЖ) во многом зависит от своевременной диагностики опухолевого процесса. Основные инструментальные способы выявления РМЖ хорошо известны и включают маммографию, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию молочных желез. Маммосцинтиграфия (МСГ) и молекулярная визуализация молочных желез (МВ) являются дополнительными методами исследования, основанными на выявлении патофизиологических нарушений энергетического обмена в опухолевых клетках, происходящих на субклеточном и молекулярном уровнях [1, 2]. Предыдущий клинический опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» показал, что дополнитель-

ное включение МСГ в стандартный алгоритм обследования больных с подозрением на РМЖ позволяет существенно увеличить информативность оценки состояния молочных желез [3, 4]. Например, у женщин с хорошо развитой фиброглангулярной тканью молочных желез (типы рентгеновской плотности С и D по классификации Американской коллегии радиологов (American College of Radiology, ACR)) выявление на маммограмме небольших карцином размерами до 1 см существенно затруднено, при этом чувствительность метода МСГ/МВ остается чрезвычайно высокой, превышая аналогичный показатель маммографии почти в 2 раза [5, 6]. Применение нового специализированного оборудования для скинтиграфии молочных желез, оснащенного цифровым CZT-детектором

высокого разрешения, позволяет надеяться на еще более высокие показатели информативности в диагностике РМЖ. Вместе с тем остается неизученным целый ряд вопросов. Так, не совсем ясна информативность МСГ/МВ с отечественным широкодоступным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -метоксиизобутилонитрилом (МИБИ, ^{99m}Tc -технетрил) при выявлении различных биологических подтипов РМЖ, своевременная детекция которых имеет существенное значение при выборе тактики противоопухолевого лечения. Решению этого вопроса и посвящена представленная работа.

Цель исследования – установить возможности МСГ/МВ с РФП ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике различных биологических подтипов РМЖ.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ нами включены данные обследования 1080 женщин, которым с 2007 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» было выполнено радионуклидное исследование молочных желез с отечественным туморотропным РФП ^{99m}Tc -технетрилом. Радионуклидное исследование (МСГ/МВ) у 768 женщин было выполнено на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips), у 312 – на специализированной гамма-камере Discovery NM 750b (General Electric), оснащенной CZT-детекторами высокого разрешения (МВ). Основным показанием к проведению МСГ и МВ являлось обследование в связи с клиническими данными, указывающими на наличие злокачественного новообразования молочной железы, и определением степени распространенности опухолевого процесса. В 1074 случаях выполнялось радионуклидное исследование обеих молочных желез, в 6 – только 1 железы (мастэктомия в анамнезе).

Радионуклидная визуализация РМЖ осуществлялась после введения в вену одной из стоп РФП ^{99m}Tc -технетрила («Диамед», Москва), приготовленного согласно инструкции производителя. РФП вводили в дозе 500–740 МБк внутривенно болюсно, сбор информации осуществляли через 5–15 мин после введения. Подробно методика МСГ была описана нами ранее [7]. Так, у 768 женщин, прошедших исследование на эмиссионном компьютерном томографе Forte, оно было выполнено в планарном режиме в положении лежа на животе. Сбор данных осуществляли в статическом режиме в боковых проекциях одновременно с 2 детекторов в течение 10 мин. Важным условием проведения МСГ было максимально близкое расположение детекторов к молочным железам. Дополнительно для обнаружения патологических изменений во внутренних квадрантах молочной железы всем больным выполняли сбор информации в передней проекции в положении лежа на спине с аналогичными параметрами (время сбора данных – 10 мин, матрица – 256×256).

С 2020 г. радионуклидное исследование молочных желез выполнялось на специализированной гамма-камере Discovery NM 750b, предназначенной для молекулярной визуализации опухолей молочной железы (рис. 1).

Молекулярную визуализацию молочных желез проводили через 15 мин после внутривенного введения РФП, в положении пациентки сидя на специализированном кресле с диапазоном регулировки высоты 56–71 см и колесным механизмом безопасной блокировки. Сбор диагностической информации осуществлялся поочередно для каждой молочной железы в 2 проекциях, идентичных стандартной маммографии: медиолатеральной и краниокаудальной. Регистрация скинтиграфических данных от одной молочной железы осуществлялась обоими детекторами в течение 5 мин на каждую проекцию. Общее время сканирования одной железы составляло 10 мин. Обработку и анализ полученных данных осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения на рабочей станции Xeleris в соответствии со стандартом DICOM v.3.0. У всех больных, согласно принятой в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» методике, после проведения МВ молочных желез дополнительно выполняли исследование на гибридном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе для оценки состояния регионарных лимфатических узлов по принятой



Рис. 1. Специализированная гамма-камера Discovery NM 750b (General Electric), оснащенная CZT-детекторами высокого разрешения для молекулярной визуализации молочных желез, и специализированное кресло с колесным механизмом безопасной блокировки

Fig. 1. Discovery NM 750b (General Electric) specialized gamma camera equipped with CZT high-resolution breast molecular imaging detectors and a specialized chair with a wheeled safety lock

методике [8–10]. Независимо от результатов проведенных радионуклидных исследований всем пациентам была выполнена морфологическая верификация патологического процесса в молочной железе с помощью трепанобиопсии. При наличии данных о злокачественном характере изменений выполняли оперативное лечение с гистологическим исследованием операционного материала (1060 больных). При отсутствии морфологических данных о наличии РМЖ осуществляли динамическое наблюдение на протяжении 3 и более лет, в том числе включая контралатеральную молочную железу.

Таким образом, гистологическое исследование удаленной опухоли с обязательным иммуногистохимическим исследованием и определением биологического подтипа РМЖ выполнялось после оперативного лечения. Для этого использовали следующие клинико-патологические маркеры: экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), пролиферативную активность (Ki-67).

Пациенток с опухолью, экспрессирующей рецепторы эстрогена и прогестерона, вне зависимости от амплификации HER2 относили к группе больных с подтипами РМЖ, ассоциированными с люминальными клетками молочной железы. К группе люминального А подтипа РМЖ относили пациенток с опухолью, индекс пролиферативной активности (Ki-67) которой не превышал 20 %. В тех случаях, когда Ki-67 был выше 20 % и/или опухоль не имела экспрессии рецепторов прогестерона, опухоль относили к люминальному В- подтипу РМЖ. При наличии в опухоли экспрессии HER2 и отрицательном люминальном фенотипе ее рассматривали как HER2+ подтип РМЖ, а при наличии амплификации HER2-рецептора и экспрессии рецепторов эстрогена и/или прогестерона вне зависимости от показателя Ki-67 устанавливался люминальный В+ подтип РМЖ. Опухоли, которые не имели рецепторов ни к одному из исследуемых маркеров, относили к базальноподобному (трижды негативному) подтипу.

Интерпретацию полученных МСГ- и МВ-изображений проводили 2 врача-радиолога (со стажем работы не менее 5 лет) в соответствии с имеющимися международными клиническими рекомендациями (American College of Radiology) [11]. При наличии равномерного низкоинтенсивного распределения РФП в тканях молочной железы и отсутствии очагов патологической гиперфиксации РФП результаты скинтиграфии трактовались как норма (BIRADS 1); диффузное, незначительно повышенное накопление РФП без очагов, коррелирующее с анатомией молочной железы, соответствовало доброкачественным изменениям или фиброаденоматозу (BIRADS 2); диффузно-неоднородное очаговое накопление РФП средней степени выраженности соответствовало подозритель-

ным изменениям (BIRADS 3). В качестве признака опухолевого поражения на скинтиграммах считали наличие очага(-ов) накопления РФП умеренной интенсивности (BIRADS 4) и/или очагов интенсивного накопления на уровне мышц (BIRADS 5). Для определения взаимосвязи между интенсивностью поглощения туморотропного препарата ^{99m}Tc -технетрила опухолью и ее биологическим подтипом дополнительно использовались полуколичественные показатели, описанные нами ранее [12]. Интенсивность накопления РФП в опухоли по сравнению с фоном характеризовалась полуколичественно следующим образом: I степень – отсутствие накопления РФП в опухоли; II степень – накопление РФП незначительно выше уровня фона; III степень – умеренное поглощение РФП, ниже уровня накопления мышечной ткани; IV степень – фиксация РФП на уровне или выше уровня мышечной ткани. За фон принимали накопление РФП в жировой ткани. Кроме того, в 607 случаях рассчитывали полуколичественный коэффициент накопления РФП на маммоскитиграммах, который определяли как отношение удельного числа импульсов в очаге гиперфиксации в молочной железе к удельному числу импульсов в прилегающих неизмененных тканях молочной железы, – индекс опухоль/фон (рис. 2).

Результаты

Всего у 1080 женщин были проанализированы скинтиграммы 2154 молочных желез (МСГ/МВ). В 6 случаях больные имели 1 молочную железу из-за перенесенной ранее мастэктомии. Скитиграфические признаки РМЖ обнаружены у 976 (90,37 %) пациенток. Злокачественный характер изменений был верифицирован данными морфологического исследования в 1058 (92 %) случаях, из них в 8 – при динамическом наблюдении.

В 1178 случаях из 2154 мы не обнаружили патологических изменений на скинтиграммах, однако при морфологической верификации патологических изменений в 92 из них был верифицирован РМЖ. Еще в 8 случаях РМЖ был выявлен при повторном динамическом исследовании. Все эти 100 наблюдений мы интерпретировали как ложноотрицательные заключения МСГ и МВ.

У 18 (1,7 %) женщин очаги патологического накопления РФП по данным МСГ и МВ были ложноположительными, поскольку при морфологической верификации в этих случаях установлены доброкачественные изменения, а именно фиброаденомы (5 случаев), склерозирующий аденоз (5 случаев), цистаденопапилломы (5 случаев), гранулематозное воспаление (3 случая). Ложноотрицательные заключения были получены при обследовании 100 из 2154 молочных желез: в 92 случаях подтверждены морфологически и в 8 – при динамическом наблюдении. В 1078 случаях данные МСГ/МВ

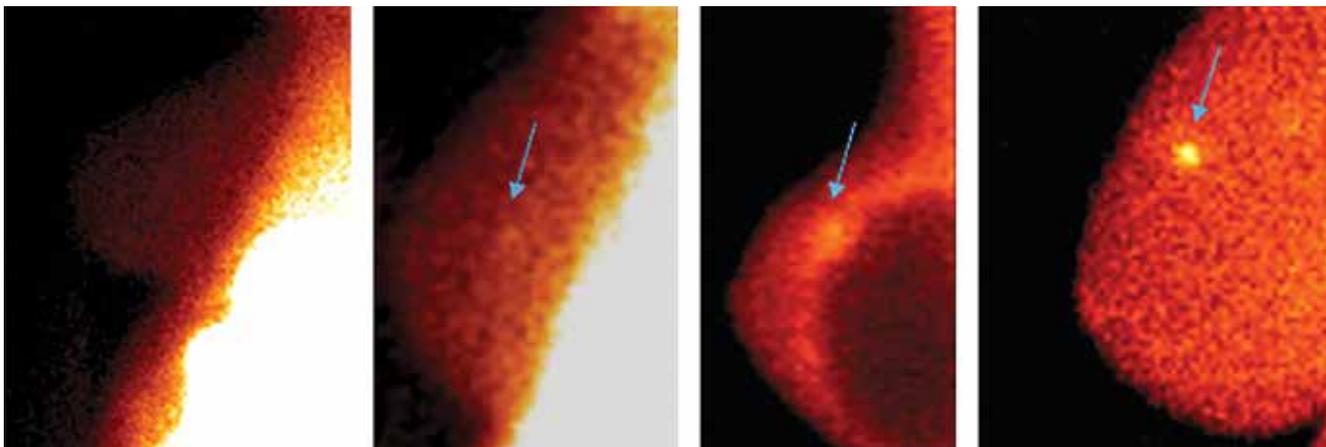


Рис. 2. Метод полуколичественного анализа изображений. Степени интенсивности накопления радиофармпрепарата в молочных железах от I до IV (слева направо). Стрелки указывают на очаги поглощения туморотропного препарата ^{99m}Tc -технетрила опухолью

Fig. 2. Method for semi-quantitative image analysis. The degree of intensity of accumulation of radiopharmaceuticals in the mammary glands from 1 to 4 (from left to right). The arrows indicate the foci of uptake of the ^{99m}Tc -Technetrit by the tumor

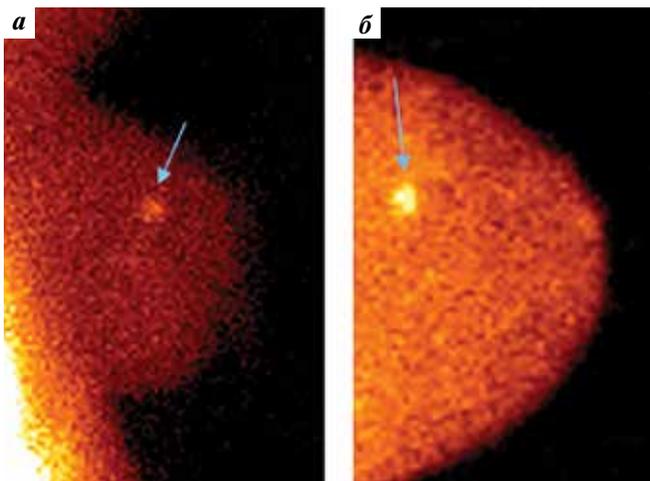


Рис. 3. На скинтиграмме левой молочной железы, выполненной в медиолатеральной проекции на эмиссионном компьютерном томографе Forte, определяется очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) (по данным гистологического исследования диаметр опухоли – 8 мм) (а). На скинтиграмме правой молочной железы, выполненной в краниокаудальной проекции на специализированной гамма-камере Discovery NM 750b, определяется очаг патологической гиперфиксации РФП (по данным гистологического исследования диаметр опухоли – 10 мм) (б). Очаги патологической гиперфиксации РФП указаны стрелками

Fig. 3. On the scintigram of the left breast, performed in the mediolateral projection, on the Forte emission computed tomograph, a focus of pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical is determined (according to the histological examination, the size of the tumor is 8 mm in diameter) (a). On the scintigram of the right mammary gland, performed in the craniocaudal projection on a specialized gamma camera Discovery NM 750b, a focus of pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical is determined (according to the histological examination, the tumor size is 10 mm in diameter) (b). The centers of pathological hyperfixation of radiopharmaceuticals are indicated by arrows

оценивались как истинно отрицательные, т. к. отсутствие патологических изменений при радионуклидной визуализации подтверждалось отрицательными

результатами гистологического исследования и/или динамическим наблюдением.

Таким образом, чувствительность, специфичность и общая точность методов радионуклидной визуализации (МСГ и МВ) в диагностике РМЖ составили 90, 98 и 95 % соответственно (табл. 1).

Отдельно нами был проведен анализ чувствительности указанных радионуклидных методов диагностики у 148 женщин с новообразованиями размером <10 мм. В указанной группе при проведении МСГ или МВ очаги патологической гиперфиксации РФП выявлены на скинтиграммах в 117 случаях (рис. 3), ложноотрицательные заключения были получены в 24 наблюдениях, истинно отрицательные – у 7 женщин. Чувствительность радионуклидных методов (МСГ и МВ) в диагностике минимальных форм РМЖ составила 83 %.

Одной из основных задач представленного исследования было изучение интенсивности накопления РФП ^{99m}Tc -технетрила при различных биологических подтипах РМЖ. Иммуногистохимическим методом биологические подтипы были определены у 1023 больных. Распределение больных в соответствии с установленными биологическими подтипами РМЖ и интенсивностью поглощения РФП в опухоли представлено в табл. 2.

Как видно из представленных данных, интенсивность накопления ^{99m}Tc -технетрила в опухоли нарастает в направлении от люминальных подтипов РМЖ к трижды негативному и HER2+ РМЖ. Следует особо отметить, что различия в интенсивности накопления РФП люминальными А новообразованиями и HER2+ РМЖ были статистически достоверны ($\chi^2=8,3; p=0,004$). Чувствительность метода при различных биологических подтипах РМЖ представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у больных с люминальными подтипами РМЖ значительно чаще встречались

Таблица 1. Показатели информативности методов маммоцитинграфии и молекулярной визуализации молочных желез в выявлении рака молочной железы (n = 2154)

Table 1. Diagnostic performance of mammoscintigraphy/molecular breast imaging in the detection of breast cancer (n = 2154)

Число больных в группах в зависимости от характера заключений The number of patients in groups depending on the nature of the conclusions				Показатель информативности, % Diagnostic performance, %		
ИП TP	ЛП FP	ЛО FN	ИО TN	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Точность Accuracy
958	18	100	1078	90	98	95

Примечание. МСГ/МВ – маммоцитинграфия/молекулярная визуализация; ЛО – ложноотрицательные; ЛП – ложноположительные; ИП – истинно положительные; ИО – истинно отрицательные.

Note. MSG/MB – mammoscintigraphy/molecular breast imaging; FN – false negative; FP – false positive; TP – true positive; TN – true negative.

Таблица 2. Сравнительный анализ интенсивности накопления в опухоли РФП ^{99m}Tc-технетрила при различных биологических подтипах рака молочной железы

Table 2. Comparative analysis of the intensity of accumulation in the tumor of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Technetrite in various biological subtypes of breast cancer

Показатель Parameter	Люминальный А Luminal A		Люминальный В– Luminal B–		Люминальный В+ Luminal B+		Трижды негативный Triple negative		HER2+ HER2-positive	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Средний показатель гиперфиксации РФП в опухолях Average index of tracer uptake	1,59		1,71		1,95		1,93		2,22	
Опухоли, не накапливающие РФП Tumors without uptake	21	8,8 %	25	6,9 %	10	6,5 %	7	4 %	2	2,2 %
Опухоли с низким накоплением РФП Low uptake	23	9,6 %	36	10 %	12	7,5 %	11	6 %	6	6,4 %
Опухоли умеренной интенсивности поглощения РФП Moderate uptake	77	32 %	119	33 %	44	29 %	49	28 %	23	24,4 %
Опухоли выраженной интенсивности поглощения РФП Intense uptake	119	49,6 %	181	50,1 %	87	57 %	108	62 %	63	67 %
<i>Всего</i> <i>Total</i>	240	100 %	361	100 %	153	100 %	175	100 %	94	100 %
$\chi^2_{1,5} = 8,3; p = 0,004$ $\chi^2_{1,4} = 6,0; p = 0,01$										

Примечание. РФП – радиофармпрепарат.

новообразования с отсутствием или низким накоплением РФП. Напротив, частота новообразований, не накапливающих РФП ^{99m}Tc-технетрил, была существенно ниже у больных с HER2+ и трижды негативным РМЖ ($\chi^2 = 6,0; p = 0,01$) Можно предположить, что именно факт более активного поглощения РФП в «нелюминальных» подтипах РМЖ послужил причиной более высокой чувствительности МСГ и МВ в этих

группах. Так, при диагностике HER2+ подтипа РМЖ чувствительность составила 96 %, а при люминальном А подтипе – 88 % ($\chi^2 = 5,3; p = 0,02$).

Обсуждение

Радионуклидные методы успешно используются для диагностики РМЖ с 90-х годов прошлого столетия [13]. Уже на начальных этапах клинического использования

Таблица 3. Чувствительность радионуклидных методов (МСГ/МВ) в диагностике различных подтипов рака молочной железы
Table 3. Sensitivity of radionuclide methods (MSG/MBI) in the diagnosis of various subtypes of breast cancer

№	Биологический подтип рака молочной железы Biological subtype of breast cancer	Всего случаев Total cases	Результаты МСГ/МВ MSG/MBI results		Чувствительность Sensitivity
			ИП TP	ЛО FN	
1	Люминальный А Luminal A	240	213	27	0,88
2	Люминальный В– Luminal B–	361	330	31	0,91
3	Люминальный В+ Luminal B+	153	141	12	0,92
4	Трижды негативный Triple negative	175	163	12	0,93
5	HER2+ HER2-positive	94	91	3	0,96

$\chi^2_{1,5} = 5,3; p = 0,02$

Примечание. МСГ – маммосцинтиграфия; МВ – молекулярная визуализация молочных желез; ИП – истинно положительные; ЛО – ложноотрицательные.

Note. MSG – mammoscintigraphy; MBI – molecular breast imaging; TP – true positive; FN – false negative.

МСГ указывалось на достаточно высокую чувствительность и специфичность метода. Так, М. Liberman и соавт. еще в 2003 г. [14] представили метаанализ 64 исследований, в которые было включено 5340 женщин, показавший высокую чувствительность (85,2 %) и специфичность (86,6 %) МСГ в диагностике РМЖ. Вместе с тем многие авторы отмечали высокую эффективность МСГ только при визуализации достаточно больших (>1–2 см) злокачественных новообразований, что наряду с высокой радиационной нагрузкой препятствовало широкому внедрению метода в рутинную клиническую практику [15]. Однако совершенствование методики МСГ (в первую очередь определение оптимальной дозы (500–740 МБк) вводимого РФП, времени экспозиции (не менее 10 мин) и условий сбора информации (умеренная компрессия молочных желез)) способствовало существенному повышению информативности метода [16]. Сообщения зарубежных авторов и наш собственный опыт показывают, что чувствительность МСГ в диагностике РМЖ составляет 86–90 % [17]. Результаты представленного анализа, выполненного на большом клиническом материале, подтверждают высокую информативность радионуклидных методов (МСГ и МВ) при обследовании 2154 молочных желез у 1080 женщин: чувствительность, специфичность и общая точность составили 90, 98 и 95 % соответственно. Особого внимания заслуживает установленная нами высокая чувствительность метода (83 %) при выявлении новообразований молочных желез диаметром до 10 мм, что позволяет рассматривать МСГ и МВ в качестве важного инструмен-

та ранней диагностики РМЖ. В этом случае особенно перспективным представляется использование специализированных маммосцинтиграфических гамма-камер с высоким разрешением детекторов – так называемой молекулярной визуализации РМЖ, или МВИ [18]. В частности, М.К. О'Сонног и соавт. (2015) в проспективном исследовании клиники Мауо показали, что добавление МВ к стандартной цифровой маммографии при скрининговом обследовании 1587 молочных желез привело к увеличению количества выявленных случаев РМЖ с 1,9 до 8,8 на 1000 обследованных [19]. R.V. Shermis и соавт. при скрининге РМЖ, проведенном у 1696 женщин, также отметили существенные достоинства МВ: при совместном использовании МВ и цифровой маммографии выявляемость РМЖ составила 7,7 на 1000 обследованных, превысив показатель, полученный при применении метода томосинтеза (1,1 на 1000 обследованных) [20]. По данным некоторых зарубежных исследователей, МВ и МРТ молочных желез относятся к наиболее чувствительным методам диагностики РМЖ, особенно у женщин с выраженной фиброгландулярной стромой. При этом важным преимуществом МВ является высокая специфичность, что подтверждается полученными данными (специфичность – 98 %), а также простота выполнения и отсутствие необходимости использования аллергенных и/или нефротоксичных контрастных препаратов.

Как уже указывалось выше, основным РФП для проведения МСГ и МВ является РФП ^{99m}Tc -технетрил, который отражает митохондриальную активность опухолевых клеток [1]. Это позволяет предположить,

что интенсивность накопления ^{99m}Tc -технетрила и его диагностические возможности могут отличаться у больных с различными биологическими подтипами РМЖ. В доступной нам литературе мы не встретили публикаций, посвященных этому вопросу. Проведенный нами анализ показал наличие достоверных отличий в интенсивности накопления РФП в злокачественных новообразованиях молочных желез при различных биологических подтипах РМЖ. Оказалось, что у больных с гормонозависимыми подтипами РМЖ отсутствие или низкое накопление РФП ^{99m}Tc -технетрила наблюдалось в 1,3–1,7 раза чаще, чем у пациенток с трижды негативным РМЖ, и в 3–4 раза чаще, чем у больных с HER2+ подтипом РМЖ. Логичным следствием указанных закономерностей является более высокая чувствительность МСГ и МВ при диагностике РМЖ указанных биологических подтипов (чувствительность 93–96 %) в сравнении с больными люминальным А (чувствительность 88 %) и люминальным В (чувствительность 91 %) РМЖ. Установленные отличия могут иметь существенное клиническое значение, поскольку позволяют предположить более высокую точность МСГ и МВ при диагностике агрессивных подтипов РМЖ, в том числе при визуализации новообразований, не превышающих 10 мм в диаметре. Принимая во внимание представленные ранее данные о более высокой чувствительности МСГ по сравнению с маммографией и ультразвуковым исследованием у женщин с «плотной» тканью молочной железы [21], представляется перспективным использование этого метода для ранней диагностики РМЖ у молодых женщин, т. е. в группе больных, где плотность тканей молочной железы выше и чаще встречаются агрессивные подтипы РМЖ. Несомненно, указанное предположение нуждается в дальнейшем изучении в проспективных исследованиях.

Вместе с тем следует отметить некоторые недостатки проведенного нами анализа. Во-первых, он носит ретроспективный характер, и основным показанием

для проведения МСГ/МВ являлось уточнение степени распространенности уже заподозренного злокачественного опухолевого процесса и/или уточнение характера изменений в молочных железах, которые рассматривались как подозрительные в отношении наличия РМЖ. Во-вторых, оценка информативности радионуклидной визуализации РМЖ проводилась в группе больных, обследованных как на обычной гамма-камере (МСГ), так и на специализированной гамма-камере (МВ) высокого разрешения (30 %). Это позволяет предположить, что представленные показатели информативности метода МВ могут быть занижены при их использовании для оценки возможностей МВ РМЖ. Однако указанные особенности исследования несущественно влияют на объективность выводов о различиях в интенсивности накопления РФП ^{99m}Tc -технетрила в новообразованиях различных биологических подтипов РМЖ и связанных с этим отличий в показателях информативности (в первую очередь чувствительности) методов радионуклидной визуализации РМЖ.

Выводы

1. Ретроспективный анализ результатов обследования 1080 женщин (2154 молочные железы) указывает на высокую информативность методов радионуклидной визуализации РМЖ с помощью ^{99m}Tc -технетрила: чувствительность, специфичность и точность составили 90, 98 и 95 % соответственно.
2. Отмечаются достоверные отличия в интенсивности накопления ^{99m}Tc -технетрила в опухоли у больных с различными биологическими подтипами РМЖ ($p = 0,01–0,004$).
3. При сравнительном анализе чувствительности МСГ/МВ у больных с различными биологическими подтипами РМЖ установлены достоверные различия чувствительности при диагностике люминального А и HER2+ РМЖ: 88 и 96 % соответственно ($p = 0,02$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Del Vecchio S., Salvatore M. ^{99m}Tc -MIBI in the evaluation of breast cancer biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(Suppl 1):S88–96. DOI: 10.1007/s00259-004-1530-0
2. Тицкая А.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. и др. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. Маммосцинтиграфия. Библиотека практического радиолога. М., Зеленоград: ООО «НТЦ Амплитуда», 2014. 32 с. Titskaya A.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. et al. Standardized methods of radionuclide diagnostics. *Mammoscintigraphy. Library of practical radiologist*. Moscow, Zelenograd: LLC "NTC Amplituda", 2014. 32 p. (In Russ.)
3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Зотова О.В. и др. Перспективы использования методов ядерной медицины у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2009;55(61):661–70.
4. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Методологические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью ^{99m}Tc -технетрила. *Вопросы онкологии* 2012;58(6):768–72. Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Methodological aspects of radionuclide diagnostics of breast cancer using ^{99m}Tc -Technetrite. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2012;58(6):768–72. (In Russ.)
5. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и др. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики. *Вопросы онкологии* 2011;57(5):622–6.

- Kanaev S.V., Novikov S.N., Semiglazov V.F. et al. Possibilities of early detection of breast cancer neoplasms using ultrasound and radionuclide diagnostic methods. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2011;57(5):622–6. (In Russ.)
6. Черная 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(6):876–81. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-6-876-881 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 = Issues of Oncology* 2017;63(6):876–81. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-6-876-881
 7. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал* 2010;25(4):92–5. Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M. et al. Mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the diagnosis of breast cancer. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2010;25(4):92–5. (In Russ.)
 8. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Комбинированное использование сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и эхографии в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2013;59(1):59–64. DOI: 10.37469/0507-3758-2013-59-1-52-58 Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Combined use of scintigraphy with ^{99m}Tc -Technetrite and echography in the diagnosis of metastatic lesions of the lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2013;59(1):59–64. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2013-59-1-52-58
 9. Крживицкий П.И., Новиков С.Н. Канаев С.В. и др. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):261–73. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-261-266 Krzhivitskiy P.I., Novikov S.N. Kanaev S.V. et al. SPECT-CT in the diagnosis of metastatic lesions of the lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2017;63(2):261–73. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-261-266
 10. Черная 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. DOI: 10.17650/1994.4098.2019.15.4.12.22 Chernaya A.V., Krzhivitskiy P.I., Busko E.A. et al. The role of digital mammography, mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(4):12–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994.4098.2019.15.4.12.22
 11. Connors A., Maxwell R., Tortorelli C. et al. Lexicon for standardized interpretation of gamma camera molecular breast imaging: observer agreement and diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:971–82. DOI: 10.1007/s00259-011-2054-z
 12. Криворотко П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом у больных РМЖ. *Эффективная фармакотерапия* 2013;(6):26. Krivorotko P.V., Novikov S.N., Kanaev S.V. et al. On the issue of interpretation of the results of ^{99m}Tc -Technetrite scintigraphy in patients with breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2013;(6):26. (In Russ.)
 13. Ambrus E., Rajtár M., Ormándi K. et al. Value of ^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc (V) DMSA scintigraphy in evaluation of breast mass lesions. *Anticancer Res* 1997;17(3B):1599–605.
 14. Liberman M., Sampalis F., Mulder D.S. et al. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:115–26.
 15. Hruska C.B., O'Connor M.K. Nuclear imaging of the breast: translating achievements in instrumentation into clinical use. *Med Phys* 2013;40(5).
 16. Tran T., Ellingson L., Swanson T. et al. Molecular breast imaging: administered activity does not require adjustment based on patient size. *J Nucl Med Technol* 2018;46(3):265–7.
 17. Goldsmith S.J., Parsons W., Guiberteau M.J. et al. SNM Practice guideline for breast scintigraphy with breast-specific g-cameras 1.0. *J Nucl Med Technol* 2010;38:219–24.
 18. Hruska C.B. Molecular breast imaging for screening in dense breasts: state of the art and future directions. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(2):275–83. DOI: 10.2214/AJR.16.17131
 19. O'Connor M.K. Molecular breast imaging: an emerging modality for breast cancer screening. *Breast Cancer Manag* 2015;4(1):33–40. DOI: 10.2217/BMT.14.49
 20. Shermis R.B., Wilson K.D., Doyle M.T. et al. Supplemental breast cancer screening with molecular breast imaging for women with dense breast tissue. *Am J Roentgenol* 2016;207:450–7. DOI: 10.2214/AJR.15.1592
 21. 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. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):274–80. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-274-280 Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Diagnostic value of mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the detection of minimal breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2017;63(2):274–80. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-274-280

Вклад авторов

Н.С. Попова, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, С.В. Канаев: написание текста рукописи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;

П.В. Криворотко, Т.Т. Табагуа: сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;

Л.А. Жукова, А.В. Черная, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова: консультативная помощь;

А.С. Артемьева: получение и анализ данных патоморфологического исследования;

В.В. Данилов, А.А. Валитова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.S. Popova, S.N. Novikov, P.I. Krzhivitskiy, S.V. Kanaev: writing the article, performing data collection, developing the study design;

P.V. Krivorotko, T.T. Tabagua: performing data collection and developing the study design;

L.A. Zhukova, A.V. Chyornaya, Zh.V. Bryantseva, I.A. Akulova: providing advisory assistance;

A.S. Artemyeva: collecting and analyzing the results of pathomorphological examination;

V.V. Danilov, A.A. Valitova: reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Попова / N.S. Popova: <https://orcid.org/0000-0002-3130-3624>

С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

П.И. Крживицкий / P.I. Krzhivitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>

П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>

А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

А.В. Черная / A.V. Chyornaya: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>

А.А. Валитова / A.A. Valitova: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>

В.В. Данилов / V.V. Danilov: <https://orcid.org/0000-0002-9902-9414>

Ж.В. Брянцева / Zh.V. Bryantseva: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>

И.А. Акулова / I.A. Akulova: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>

Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28



Отдаленные онкологические результаты органосохраняющего лечения без послеоперационной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы старше 65 лет

Д.Р. Ортабаева¹, А.Д. Зикиряходжаев¹⁻³, Е.А. Рассказова¹, Э.К. Сарибекян¹, А.Д. Каприн^{1,3}

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

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

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

Послеоперационная лучевая терапия после органосохраняющих операций является стандартным методом лечения рака молочной железы (РМЖ), однако в последнее время обсуждается вопрос о ее деэскалации у больных старше 65 лет в связи с сопутствующей патологией, меньшей ожидаемой продолжительностью жизни и возможным развитием постлучевых осложнений. Результаты некоторых зарубежных исследований доказывают отсутствие статистически значимой разницы в безрецидивной и общей выживаемости у больных ранним РМЖ старше 65 лет с относительно благоприятными клинико-морфологическими характеристиками без послеоперационной лучевой терапии. Нами проведен анализ отдаленных онкологических результатов у больных РМЖ старше 65 лет после органосохраняющего хирургического лечения без послеоперационной лучевой терапии. Результаты исследования показали, что проведение послеоперационной лучевой терапии у больных старше 65 лет при IA стадии pT1N0M0 РМЖ люминального иммунофенотипа А не улучшает отдаленные онкологические показатели. Таким образом, исключение послеоперационной лучевой терапии из плана лечения данной группы больных является онкологически безопасным и экономически обоснованным.

Ключевые слова: рак молочной железы, послеоперационная лучевая терапия, рак молочной железы у больных старше 65 лет, органосохраняющее лечение рака молочной железы

Для цитирования: Ортабаева Д.Р., Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А. и др. Отдаленные онкологические результаты органосохраняющего лечения без послеоперационной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы старше 65 лет. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):24–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28

Long-term oncological outcomes of organ-sparing treatment of patients with early breast cancer aged 65 years and older who had no postoperative radiation therapy

D.R. Ortabaeva¹, A.D. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, E.A. Rasskazova¹, E.K. Saribekyan¹, A.D. Kaprin^{1,3}

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

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

³Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Rasskazova rasskaz2@yandex.ru

Postoperative radiation therapy after breast-conserving surgery is a standard method of treating breast cancer, but recently the issue of its de-escalation in patients older than 65 due to concomitant pathology, lower life expectancy and possible development of post-radiation complications has been discussed. The results of some foreign studies prove the absence of a statistically significant difference in relapse-free and overall survival in patients with early breast

cancer older than 65 years with relatively favorable clinical and morphological characteristics without postoperative radiation therapy. We analyzed the long-term oncological results in patients with breast cancer older than 65 years after breast-conserving surgery without postoperative radiation therapy. The results of the study showed that postoperative radiation therapy in patients over 65 years of age with stage IA pT1N0M0 breast cancer of luminal immunophenotype A does not improve long-term oncological indicators. Thus, the exclusion of postoperative radiation therapy from the treatment plan of this group of patients is oncologically safe and economically justified.

Keywords: breast cancer, postoperative radiation therapy, breast cancer in patients older than 65, breast-conserving surgery

For citation: Ortabaeva D.R., Zikiryakhodzaev A.D., Rasskazova E.A. et al. Long-term oncological outcomes of organ-sparing treatment of patients with early breast cancer aged 65 years and older who had no postoperative radiation therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(3):24–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-24-28

Введение

Послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ) при органосохраняющих операциях (ОСО) на молочной железе снижает частоту местных рецидивов у пациенток с инвазивным раком молочной железы (РМЖ) [1–3]. Данное заключение нашло подтверждение во многих исследованиях, рассматривающих ПОЛТ как стандарт лечения при ОСО. Однако, несмотря на эффективность и относительно хорошую переносимость, ПОЛТ может быть причиной отдаленных осложнений и ряда финансовых трудностей. Более того, крупные исследования показывают, что не все пациентки получают одинаковую пользу от ПОЛТ [3]. Были предприняты попытки по выявлению групп пациенток с низким риском, которые могли бы отказаться от проведения ПОЛТ.

В исследовании NSABP B-21 рассматривают возможность исключения ПОЛТ из схемы лечения РМЖ с опухолями малых размеров и интактными лимфатическими узлами за счет адъювантной гормонотерапии (ГТ) тамоксифеном [1]. 1009 пациенток после ОСО были рандомизированы в 3 группы: 1) ПОЛТ с адъювантной ГТ тамоксифеном; 2) только ПОЛТ без адъювантной ГТ; 3) только адъювантная ГТ тамоксифеном без ПОЛТ. Кумулятивная частота местных рецидивов за 8 лет наблюдения составила 16,5 % в группе тамоксифена без ПОЛТ, 9,3 % в группе ПОЛТ без тамоксифена и 2,8 % в группе ПОЛТ с тамоксифеном ($p = 0,01$).

В канадское исследование (Т. Whelan и соавт.) были включены только женщины старше 50 лет с ранним РМЖ (без поражения регионарного лимфоколлектора), получавшие лечение в 1992–2000 гг. 769 пациенток были рандомизированы в 2 группы: ПОЛТ с тамоксифеном и тамоксифен без ПОЛТ [4]. 5-летняя частота местных рецидивов в группе тамоксифена составила 7,7 % против 0,6 % в группе ПОЛТ + тамоксифен ($p < 0,001$), показывая преимущество от проведения ПОЛТ.

Исследование CALGB 9343 показало результаты, позволившие сделать шаг в сторону отказа от ПОЛТ у определенной группы больных РМЖ.

Дизайн исследования CALGB 9343 был разработан совместно исследовательскими группами ESOG

и RTOG. Проанализированы данные 600 пациенток старше 70 лет с эстрогенположительными опухолями малых размеров (до 2 см). После ОСО все пациентки получали тамоксифен и были рандомизированы в 2 группы: с ПОЛТ и без ПОЛТ. За 10-летний период наблюдения частота местных рецидивов была разной в 2 группах: 2 % в группе ПОЛТ + тамоксифен и 10 % в группе без ПОЛТ. В то же время не было выявлено статистически значимой разницы в отношении частоты отдаленного метастазирования и общей выживаемости между 2 исследованиями [5, 6].

Эти исследования проведены в эпоху ныне устаревших методов лекарственного лечения. С усовершенствованием методов визуализации, лекарственного лечения и хирургии частота местных рецидивов после ОСО снизилась до 5–10 % [7–9].

За последние годы подходы к стратификации риска совершенствуются, при этом постоянно предпринимаются шаги по деэскалации лечения пациентов с наименьшим риском [10]. Результаты молекулярного профилирования показали, что РМЖ не однородное заболевание, а класс отдельных биологических подтипов опухоли, которые обладают разными клинико-прогностическими характеристиками [11–14].

В основу разделения подтипов РМЖ легли такие маркеры, как экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону, экспрессия HER2/neu и индекс пролиферативной активности Ki-67 вместе с учетом степени дифференцировки опухолевых клеток G. Наиболее благоприятным биологическим подтипом РМЖ является люминальный А, характеризующийся наличием рецепторов к эстрогену и прогестерону, отсутствием экспрессии HER2/neu, низким значением Ki-67 [7, 15, 16]. Опухоли люминального А подтипа являются наиболее благоприятным подтипом РМЖ и проявляют наименьшую частоту местного рецидивирования.

В настоящее время за рубежом продолжается несколько крупных исследований (PRECISION, EXPERT), нацеленных на выявление групп больных низкого риска и деэскалацию ПОЛТ.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2016 г. был утвержден протокол научно-исследовательской работы «Разработка варианта лечения рака молочной железы IA стадии у больных старше 65 лет».

Целью настоящего исследования явилось повышение качества жизни больных РМЖ пожилого и старческого возраста при сохранении высокого уровня противоопухолевой эффективности лечения.

Материалы и методы

В исследовании проведен анализ данных 136 пациенток старше 65 лет после ОСО по поводу РМЖ IA стадии pT1N0M0, люминального типа А с ПОЛТ и ГТ или ГТ без ПОЛТ. В качестве методов контроля использованы исторический контроль, контроль исходного состояния и активный контроль.

По этическим соображениям у каждой пациентки проспективной группы перед началом исследования было получено информированное добровольное согласие с общим планом лечения. Пациентки после нерадикального хирургического лечения (R1), при сочетании низкой степени дифференцировки опухоли G₃ и лимфоваскулярной инвазии LVI, а также при наличии микрометастазов в регионарных лимфатических узлах pN1mi из исследования исключались.

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от объема лечения.

Пациентки I группы (n = 50) получили комплексное лечение: ОСО (в том числе онкопластические резекции) с ПОЛТ на оставшуюся часть молочной железы и адъювантную ГТ в 2006–2016 гг.

Пациентки II группы (n = 86) получили комбинированное лечение: ОСО (в том числе онкопластические резекции) с последующей ГТ в 2006–2021 гг.

В качестве ГТ пациентки ретроспективной группы получали тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно или ингибиторы ароматазы (анастрозол 1 мг или летрозол 2,5 мг внутрь ежедневно). Пациенткам проспективной группы назначались только препараты группы ингибиторов ароматазы.

В исследование были включены больные в возрасте от 65 до 85 лет. Средний возраст пациенток на момент первичного (хирургического) лечения в обеих группах составил 69,9 года (в I группе – 67,5, во II группе – 71,4) (см. таблицу).

Все пациентки, включенные в исследование, до первичного лечения с целью объективизации характера и распространенности опухолевого процесса проходили комплексное обследование, включающее клинико-инструментальные и лабораторные методы. Через 3, 6, 12 мес после операции и далее каждые 12 мес пациентки проходили плановое контрольное обследование в соответствии с программой наблюдения больных РМЖ.

С целью исключения отдаленного метастазирования выполнялось обследование, включающее рентге-

нографию органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

Для оценки онкологических показателей был использован статистический метод множественных оценок Каплана–Мейера.

Характеристика пациенток

Characteristics of the patients

Показатель Parameter	Группа I (ОСО + ПОЛТ + ГТ), n = 50 Group I (OSS + PRT + HT), n = 50	Группа II (ОСО + ГТ), n = 86 Group II (OSS + HT), n = 86
Средний возраст, лет Mean age, years	67,5 (65–77)	71,4 (65–85)
Стадия заболевания IA, n (%) Disease stage IA, n (%)	50 (100)	86 (100)
Объем операции, n (%): Surgery, n (%): радикальная резекция radical resection резекция + биопсия сторожевого лимфатичес- кого узла resection + sentinel lymph node biopsy	47 (94,0) 3 (6,0)	42 (48,9) 44 (51,1)
Вид гормонотерапии, n (%): Type of hormone therapy, n (%): селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов selective estrogen receptor modulators ингибиторы ароматазы aromatase inhibitors	27 (54,0) 23 (46,0)	2 (0,3) 84 (99,7)

Примечание. ПОЛТ – послеоперационная лучевая терапия; ОСО – органосохраняющие операции; ГТ – гормонотерапия.
Note. PRT – postoperative radiation therapy; OSS – organ-sparing surgery; HT – hormone therapy.

Результаты

За 10-летний период наблюдения (медиана наблюдения – 77,5 мес) в группе комплексного лечения (ОСО + ПОЛТ + ГТ) отдаленное метастазирование было выявлено у 2 (4 %) пациенток: у одной пациентки – в виде метастатического поражения костей, у другой – в виде вторичного поражения печени.

Местный рецидив в области послеоперационного рубца был диагностирован у 2 (4 %) пациенток.

За 5-летний период наблюдения в группе комбинированного лечения (ОСО + ГТ) лишь у 1 (1,2 %) пациентки было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде метастазирования в кости. Показатель

5-летней выживаемости без признаков местного рецидива составил 100 % в группе комбинированного лечения и 98,2 % в группе комплексного лечения. Показатель 5-летней выживаемости без признаков отдаленного метастазирования составил 98,8 % в группе комбинированного лечения и 96,3 % в группе комплексного лечения.

Время до возникновения местных рецидивов у пациенток группы комплексного лечения составило 4 года 7 мес, время до проявления отдаленного метастазирования — 7 лет 1 мес. Время до проявления отдаленного метастазирования в группе комбинированного лечения составило 1 год 4 мес.

Таким образом, онкологические результаты в исследуемых группах были статистически сопоставимы ($p > 0,05$).

Обсуждение

Практически во всех исследованиях, изучавших отдаленные результаты у больных РМЖ пожилого возраста с факторами низкого риска без ПОЛТ при ОСО, получены статистически сопоставимые результаты по онкологическим показателям.

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению РМЖ (2018 г.), проведение курса дистанционной ПОЛТ после ОСО является обязательным. Однако у больных РМЖ старше 70 лет с распространенностью заболевания cT1N0M0 и люминальным А фенотипом опухоли при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза возможно рассмотреть отказ от проведения дистанционной лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы после ОСО при условии дальнейшей длительной гормонотерапии.

Предварительные результаты нашего исследования не показали статистически значимой разницы по показателям безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования между группами ОСО + ПОЛТ + ГТ и ОСО + ГТ.

Выводы

Исключение лучевой терапии из схемы лечения после ОСО у больных старше 65 лет при РМЖ I стадии pT1N0M0 люминального А фенотипа является безопасным, эффективным и экономически более выгодным вариантом лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152
- Fyles A.W., McCready D.R., Manchul L.A. et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963–70. DOI: 10.1056/NEJMoa040595
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2
- Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R. et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307–16.
- Hughes K.S., Schnaper L.A., Bellon J.R. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2382–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2615
- Hughes K.S., Schnaper L.A., Berry D. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971–7. DOI: 10.1056/NEJMoa040587
- Arvold N.D., Taghian A.G., Niemiерко A. et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3885–91.
- Miles R.C., Gullerud R.E., Lohse C.M. et al. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1153–9.
- Canavan J., Truong P.T., Smith S.L. et al. Local recurrence in women with stage I breast cancer: declining rates over time in a large, population-based cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(1):80–6.
- Smith S.L., Truong P.T., Lu L. et al. Identification of patients at very low risk of local recurrence after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(3):556–62.
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52.
- Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098
- Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8418–23.
- Fan C., Oh D.S., Wessels L. et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(6):560–9. DOI: 10.1093/annonc/mds080
- Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2373–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4287
- Voduc K.D., Cheang M.C., Tyldesley S. et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684–91. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9284

Вклад авторов

А.Д. Зикийяходжаев: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
Д.Р. Ортабаева: сбор и анализ данных, написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи;
Е.А. Рассказова, Э.К. Сарибекян, А.Д. Каприн: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.D. Zikiryakhodzhaev: development of research design, editing of the article;
D.R. Ortabaeva: data collection and analysis, writing the article, literature review on the topic of the article;
E.A. Rasskazova, E.K. Saribekyan, A.D. Kaprin: editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Зикийяходжаев / A.D. Zikiryakhodzhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39



Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неоадьювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли

П. В. Криворотько¹, В. В. Мортада¹, Р. С. Песоцкий¹, А. С. Артемьева¹, А. С. Емельянов¹, С. С. Ерещенко¹, Г. А. Дашян², Н. С. Амиров¹, Т. Т. Табагуа^{1,3}, Л. П. Гиголаева¹, А. В. Комяхов¹, К. С. Николаев¹, М. М. Мортада⁴, К. Ю. Зернов¹, Е. К. Жильцова¹, В. О. Смирнова¹, Я. И. Бондарчук¹, Д. А. Еналдиева¹, С. Н. Новиков¹, Е. А. Бусько^{1,5}, А. В. Чёрная¹, П. И. Крживицкий¹, Р. М. Палтуев¹, Т. Ю. Семиглазова¹, В. Ф. Семиглазов¹, А. М. Беляев¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

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

⁴ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Россия, 191036 Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Контакты: Виктория Владимировна Мортада vika-gukova@mail.ru

Введение. Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) после проведения неоадьювантной системной терапии (НСТ) является прогностическим фактором улучшения показателей безрецидивной и общей выживаемости. При трижды негативном (ТН) и HER2-положительном раке молочной железы (РМЖ) частота pCR превышает 60 %. Пациенты с ТН и HER2-положительным РМЖ, демонстрирующие отличный ответ на НСТ, вероятно, идеальные кандидаты на уменьшение объема хирургического лечения. Условием сокращения объема оперативного вмешательства является достоверное определение полного патоморфологического регресса при помощи инструментальных методов визуализации и биопсии.

Цель исследования – оценка точности трепанобиопсии под визуальным контролем после НСТ для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование была включена 61 пациентка с ТН или HER2-положительным РМЖ cT1–3N0–3, получавшая НСТ в отделении опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. Перед хирургическим вмешательством пациенткам выполнялась трепанобиопсия опухолевого ложа или остаточной опухоли под ультразвуковым контролем. Результаты сравнивали с окончательным гистологическим заключением послеоперационного материала, для определения диагностической точности метода трепанобиопсии в прогнозировании pCR.

Результаты. После проведенной НСТ частичный клинический регресс (cPR) был диагностирован у 47 (77 %) пациенток, полный клинический регресс (сCR) – у 14 (23 %). pCR в трепаноткани опухолевого ложа и операционного материала был достигнут у 46 (75,4 %) и 37 (60,7 %) пациенток соответственно. Трепанобиопсия продемонстрировала следующие результаты: чувствительность 100 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 90,51–100), специфичность 62,5 % (95 % ДИ 40,59–81,20). Частота ложноотрицательных результатов (FNR) составила 0 %, положительное прогностическое значение (PPV) – 75,00 % (95 % ДИ 59,46–85,99), отрицательное прогностическое значение (NPV) – 100,00 %.

Выводы. Проведенное ретроспективное исследование показало, что трепанобиопсия молочной железы под ультразвуковым контролем у пациентов, получавших НСТ по поводу ТН или HER2-положительного биологического подтипа РМЖ, позволила подтвердить полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) с FNR 0 %. На основании

этих результатов было начато проспективное клиническое исследование по дальнейшей деэскалации хирургического лечения первичной опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная системная терапия, полный патоморфологический регресс, трепанобиопсия опухолевого ложа

Для цитирования: Криворотко П. В., Мортада В. В., Песоцкий Р. С. и др. Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadъювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):29–39. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39

Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response

P.V. Krivorotko¹, V.V. Mortada¹, R.S. Pesotskiy¹, A.S. Artemyeva¹, A.S. Emelyanov¹, S.S. Ereshchenko¹, G.A. Dashyan², N.S. Amirov¹, T.T. Tabagua^{1,3}, L.P. Gigolaeva¹, A.V. Komyakhov¹, K.S. Nikolaev¹, M.M. Mortada⁴, K. Yu. Zernov¹, E.K. Zhiltsova¹, V.O. Smirnova¹, Ya.I. Bondarchuk¹, D.A. Enaldieva¹, S.N. Novikov¹, E.A. Busko^{1,5}, A.V. Chernaya¹, P.I. Krzhivitskiy¹, R.M. Paltuev¹, T. Yu. Semiglazova¹, V.F. Semiglazov¹, A.M. Belyaev¹

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

²D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11-ya Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

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

⁴Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia; 2–4 Ligovskiy Prospekt, Saint Petersburg 191036, Russia;

⁵Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Viktoriya Vladimirovna Mortada vika-gukova@mail.ru

Background. Achieving a pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant systemic therapy (NST) is a predictive factor for improving disease free and overall survival. In triple negative (TN) and HER2-positive breast cancer (BC), the pCR rate exceeds 60 %. Patients with TN and HER2-positive BC who demonstrate an excellent response to NST are likely ideal candidates for downsizing surgery. The condition for reducing the volume of surgical intervention is a reliable determination of pathologic complete response using instrumental imaging and biopsy methods.

Aim. To further assess the accuracy of post-NST image-guided biopsy to predict pCR.

Materials and methods. Sixty one patients with T1–3N0–3 triple negative or HER2-positive BC receiving NST in the Department of Breast Tumors of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov in the period from 2017 to 2019 were enrolled in this single-center retrospective trial. Patients underwent ultrasound-guided core-biopsy of the initial breast tumor region before surgery. Findings were compared with findings on pathologic evaluation of surgical specimens to determine the performance of biopsy in predicting pCR after NST.

Results. After neoadjuvant systemic therapy, clinical partial response (cPR) was diagnosed in 47 (77 %) patients, clinical complete response (cCR) in 14 (23 %) patients. pCR in the core-biopsy tissue and surgical material was achieved in 46 (75.4 %) and 37 (60.7 %), respectively. Performance of image-guided core-biopsy: sensitivity 100 % (95 % confidence interval (CI) 90.51–100), specificity 62.5 % (95 % CI 40.59–81.20), false-negative rate (FNR) 0 %, positive-predictive value (PPV) 75.00 % (95 % CI 59.46–85.99), negative predictive value (NPV) 100.00 %.

Conclusion. This retrospective trial showed that ultrasound-guided core biopsies are accurate enough to identify breast pCR in patients with triple-negative or HER2-positive BC with good response after NST (FNR 0 %). Based on these results, a prospective clinical trial has commenced in which breast surgery is omitted in patients with a breast pCR after NST according to image-guided biopsy.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathologic complete response, core biopsy

For citation: Krivorotko P.V., Mortada V.V., Pesotskiy R.S. et al. Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):29–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39

Введение

Известно, что достижение полного патоморфологического ответа (pCR) после проведения неoadъювантной системной терапии (НСТ) является прогностическим фактором улучшения показателей безрецидивной

и общей выживаемости и используется в качестве суррогатной клинической конечной точки для оценки долгосрочного результата лечения [1].

Успехи в области химиотерапии и внедрение таргетной терапии привели к увеличению частоты pCR,

особенно при трижды негативном (ТН) и HER2-положительном раке молочной железы (РМЖ). В этих подтипах сообщалось о частоте pCR, превышающей 60 % [2–4].

Предьдущие исследования продемонстрировали, что удаление остаточной опухоли, а не всего исходного ложа опухоли не снижает частоту рецидивов у пациенток, проходящих органосохраняющее лечение после НСТ [5, 6]. На основании этих данных пациенты с ТН и HER2-положительным РМЖ, демонстрирующие отличный ответ на НСТ, вероятно, идеальные кандидаты для уменьшения объема хирургического лечения. Условием сокращения объема оперативного вмешательства у этих пациентов является достоверное определение полного патоморфологического регресса при помощи инструментальных методов визуализации и биопсии [7].

Диагностическими методами визуализации молочных желез для оценки ответа на проводимое лечение, используемыми в настоящее время, являются ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, маммография, магнитно-резонансная томография, маммосцинтиграфия. Н. J. Shin и соавт. (2011) сообщили, что точность прогноза pCR в случаях с полным клиническим регрессом (сCR) после НСТ составила 38 % для маммографии, 13 % для УЗИ и 75 % для магнитно-резонансной томографии [8]. По другим данным, наибольшую эффективность в оценке клинического ответа опухоли показала маммосцинтиграфия. Основные показатели диагностической точности – чувствительность и специфичность – планарной маммосцинтиграфии достигли 94 и 97 % соответственно [9].

Несмотря на достижения в области медицинской визуализации, до сих пор не существует единого метода или комбинации методов, которые могли бы точно предсказать pCR в молочной железе, регионарных лимфатических узлах и таким образом надежно выявить исключительных респондентов, у которых можно сократить объем удаляемой ткани для подтверждения pCR.

Чрескожная биопсия ложа опухоли под визуальным контролем, выполняемая после завершения НСТ, набирает популярность в качестве прогностического инструмента, и опубликованные данные показали многообещающие результаты (табл. 1) [10].

С учетом опыта зарубежных коллег и результатов проведенных исследований в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проведено ретроспективное исследование, основной целью которого являлась оценка точности трепанобиопсии под визуальным контролем после НСТ для выявления резидуального рака в молочной железе.

Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование была включена 61 пациентка с ТН или HER2-положи-

тельным РМЖ cT1–3N0–3, получавшая НСТ в отделении опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г.

Критериями включения пациентов в это одноцентровое ретроспективное исследование выступали:

- 1) морфологически подтвержденный диагноз РМЖ I–IIIВ стадии;
- 2) ТН или HER2-положительный подтип, подтвержденный биопсией под визуальным контролем (3+ балла по данным иммуногистохимического анализа или усиление HER2 при флуоресцентной гибридизации *in situ*);
- 3) проведение НСТ в зависимости от биологического подтипа опухоли;
- 4) полный либо частичный клинический регресс опухоли после НСТ;
- 5) балл ECOG 0–1;
- 6) отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству;
- 7) подписанное информированное согласие.

Критериями невключения пациентов в данное исследование являлись:

- 1) морфологически подтвержденный диагноз РМЖ IIIС–IV стадии;
- 2) тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- 1) прерывание НСТ ввиду токсичности лечения;
- 2) недостаточный ответ на проводимую НСТ (стабилизация по данным методов визуализации).

Первичная конечная точка – частота ложноотрицательных результатов (FNR). FNR определяли как отсутствие резидуального рака в материале, полученном путем трепанобиопсии под визуальным контролем (индексный тест отрицательный), но наличие резидуального рака по данным окончательного патоморфологического исследования операционного материала (эталонный тест положительный).

Вторичные конечные точки: диагностическая точность метода, чувствительность, специфичность, отрицательное и положительное прогностические значения (NPV и PPV).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все участники подписали информированное согласие.

Всем пациентам перед началом проведения системного лечения выполнялись инструментальные исследования, включавшие УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию.

Пациенты с ТН РМЖ получали 4 цикла неoadъювантной полихимиотерапии по схеме CAP (паклитаксел 175 мг/м², доксорубин 50,0 мг/м², карбоплатин AUC 5) 1 раз в 21 день. После выполнялось контрольное

Таблица 1. Завершённые и продолжающиеся испытания по изучению точности биопсии, определяющей полный патоморфологический ответ молочной железы
Table 1. Completed and ongoing trials investigating the accuracy of biopsies identifying a pathological complete response of the breast

Исследование Study	Дата начала Start date	Подтип опухоли Tumour subtype	Оценка ответа Response evaluation	Метод биопсии Biopsy method	Число пациентов Number of patients	Результаты Results	Дата окончания End date
German Breast Group Heil et al.	12.2009 Ретроспективное Retrospective	Все All	cCR по данным ФО или ММГ/УЗИ/МРТ eCR at PE or MG/US/MRI	9–11G ВАБ или 14G трепанобиопсия 9–11G VAB or 14G CC	164	FNR 49,3 % (35/71)	12.2013
NOSTRA PRELIM Rea-Francis et al.	10.2014	HER2+ & TN HER2+ & TN	Не описано None	2–6х трепанобиопсия под ультразвуковой навитацией 2–6x USN CC	20	FNR 22 % (4/18)	04.2016
University of Heidelberg Heil et al. NCT02575612	07.2014	Все All	rPR или rCR по данным ММГ/УЗИ/МРТ rPR or rCR on MG/US/MRI	6–12х трепанобиопсия под ультразвуковой навитацией 9G ВАБ 6–12x USN CC 9G VAB	50	FNR 25,9 % (7/27)	02.2015
RESPONDER Heil et al. NCT02948764	03.2015	Все All	rPR или rCR по данным ММГ/УЗИ/МРТ rPR or rCR on MG/US/MRI	7х УЗИ/стереотакси- ческий контроль 7–10G ВАБ 7x US/STC 7–10G VAB	398	FNR 18 % (37/208)	06.2019 оста- новлено 06.2019 stopped
MD Anderson Cancer Centre Kuerer et al. NCT02455791	06.2015	HER2+; TN HER2+; TN	<5 cm <5 cm	12х УЗИ/стереотакси- ческий контроль 9G ВАБ и ТАБ 12x US/STC 9G VAB and FNA	40	FNR 5 % (1/21)	12.2016
MICRA Trial Netherlands Cancer Institute NTR6120	04.2016	Все All	rPR или rCR по данным МРТ; ≤2 см rPR or rCR on MRI; ≤2 cm	8х ультразвуковая нави- гация 14G трепанобиопсия 8x USN 14G CC	167	FNR 37 % (29/49)	06.2019 оста- новлено 06.2019 stopped
Seoul National University Hospital NCT03273426	09.2016	Все All	rCR/почти rCR по дан- ным МРТ rCR/near rCR on MRI	≥5х ультразвуковая нави- гация 14G трепанобиопсия или 10G ВАБ ≥5x USN 14G CC or 10G VAB	40	FNR 30,8 % (4/13)	12.2017
MD Anderson Cancer Centre Kuerer et al. NCT02945579	01.2017	HER2+; TN HER2+; TN	<5 cm, после НСТ <2 см <5 cm, after NST <2 cm	12х УЗИ/стереотакси- ческий контроль 9G ВАБ 12x US/STC 9G VAB	50	LRR <7 %	Продолжается Continues

Окончание таблицы 1
End of the table 1

Исследование Study	Дата начала Start date	Подтип опухоли Tumour subtype	Оценка ответа Response evaluation	Метод биопсии Biopsy method	Число пациентов Number of patients	Результаты Results	Дата окончания End date
NRG Oncology BR005 NCT03188393	04.2017	Все All	гCR/почти гCR по дан- ным ММГ/УЗИ/МРТ гCR/near гCR on MG/US/MRI	6x стереотаксический контроль 8–11G VAB 6x STC 8–11G VAB	98	FNR 50 % (18/36)	12.2019 оста- новлено 12.2019 stopped
Memorial Sloan Kettering Cancer centre NCT03289195	09.2017	Все All	гCR по данным МРТ гCR on MRI	Биопсия под МРТ-наведением MRI-guided biopsy	25	NPV	Продолжается Continues
The Royal Marsden NHS Foundation Tasoulis et al.	01.2013 Ретроспективное Retrospective	Все	гPR или гCR гPR or гCR	УЗИ/стереотаксический контроль VAB US/STC VAB	53	FNR 19 % (6/31)	01.2018
The Royal Marsden NHS Foundation Teoh et al.	02.2018	HER2+; TN HER2+; TN	гPR или гCR ≤2 см гPR or гCR ≤2 cm	УЗИ/стереотаксический контроль VAB US/STC VAB	28	FNR 9 % (1/11)	06.2019
Basavataarakam Indo American Cancer Institute Hyderabad CTRI/2018/01/011122	05.2019	Все All	гCR/почти гCR по дан- ным ММГ/УЗИ гCR/near CR on MG/US	4x ультразвуковая навигация 14G трепанобиопсия 4x USN 14G CC	65	FNR 14,8 % (x/38)	11.2019
NeoVAB Centre Georges Francois Leclerc NCT03876951	06.2019	Все All	cCR по данным ФО или ММГ/УЗИ/МРТ cCR at PE or MG/US/MRI	УЗИ/стереотаксический контроль VAB US/STC VAB	66	FNR	Продолжается Continues
Masonic Cancer Centre University of Minnesota NCT03981705	08.2019	HER2+; TN HER2+; TN	—	—	40	FNR	Продолжается Continues

Примечание. TH — трижды негативный; cCR — клинический полный регресс; гCR — радиологически полный регресс; гPR — радиологически частичный регресс; ФО — фи-
зикальное обследование; ММГ — маммография; УЗИ — ультразвуковое исследование; МРТ — магнитно-резонансная томография; VAB — вакуум-ассистированная
биопсия; FNR — ложноотрицательный результат; NST — неадекватная системная терапия; УЗН — ультразвуковая навигация; NPV — отрицательное прогности-
ческое значение; LRR — частота местных рецидивов.

Note. TN — triple negative; cCR — clinical complete response; гCR — radiological complete response; гPR — radiological partial response; PE — physical examination; MG — mammogram; US —
ultrasound; MRI — magnetic resonance imaging; VAB — vacuum assisted biopsy; FNR — false-negative rate; NST — neoadjuvant systemic therapy; CC — core cut biopsy; STC — stereotactic control;
USN — ultrasound navigation; NPV — negative predictive value; LRR — local recurrence rate.

инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном или частичном клиническом ответе пациентам выполнялась трепанобиопсия опухолевого ложа с последующим запланированным оперативным вмешательством.

У пациентов с достигнутым pCR проводилась стандартная лучевая терапия. Пациенты с резидуальной опухолью получали стандартное лучевое и адъювантное лечение.

Пациенты с HER2+ РМЖ получали 4 цикла неоадъювантной полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 21 день, затем доцетаксел 75–100 мг/м² в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день, 1 раз в 21 день. После выполнялось контрольное инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном или частичном клиническом ответе пациентам выполнялась трепанобиопсия опухолевого ложа с последующим запланированным оперативным вмешательством.

Пациенты с достигнутым pCR получали стандартную лучевую терапию и адъювантную таргетную терапию препаратом трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в срок до 1 года и гормональную терапию антиэстрогенами (тамоксифен) или ингибиторами ароматазы при ER+/HER2+ опухолях. Пациенты с резидуальной опухолью получали стандартное лучевое и адъювантное лечение.

Резидуальный рак рассматривали как наличие остаточных инвазивных или *in situ* опухолевых клеток в образце молочной железы (ypT1 или *in situ*), тогда как pCR – как отсутствие резидуальных инвазивных и *in situ* опухолевых клеток в молочной железе (ypT0).

Трепанобиопсию после НСТ выполняли под ультразвуковой навигацией, использовалась игла калибра 14G. Удалялось минимум 12 образцов ткани. Чтобы свести к минимуму дискомфорт пациента, все биопсии были выполнены в операционной под общей анестезией. Сразу же после этого проводилась хирургическая процедура.

Оперативное лечение планировалось исходя из стандартных рекомендаций. Послеоперационный материал и ткань, полученная методом трепанобиопсии, подлежали гистопатологической и иммуногистохимической оценке в соответствии со стандартными рекомендациями.

Статистический анализ. Использовалась простая описательная статистика. FNR, чувствительность, специфичность, отрицательная прогностическая ценность и общая точность рассчитывались с 95 % доверительным интервалом (ДИ) с использованием точного биномиального метода. Статистическую значимость сравнения между группами определяли как $p < 0,05$.

Статистический анализ проводился с использованием SPSS v. 23.0.

Результаты

Демографические данные пациентов и характеристики опухоли при постановке диагноза представлены в табл. 2.

Средний возраст больных составил 49,5 года. Средний начальный клинический размер опухоли составлял 26 мм (диапазон 8–61 мм) на основании объективного осмотра и результатов инструментальных методов исследований молочной железы. 1 (1,6 %) пациент имел I стадию заболевания, 42 (68,9 %) – II стадию, 18 (29,5 %) – III стадию. У 31 (50,8 %) пациента был ТН РМЖ, у 30 (49,2 %) – HER2-амплифицированное заболевание.

После проведенной НСТ частичный клинический регресс (cPR) был диагностирован у 47 (77 %) пациентов, полный клинический регресс (cCR) – у 14 (23 %). pCR в трепаноткани опухолевого ложа и операционного материала был достигнут у 46 (75,4 %) и 37 (60,7 %) пациентов соответственно.

Соотношение результатов гистологического исследования трепанобиоптатов и послеоперационного материала представлено в табл. 3.

С учетом полученных данных была рассчитана диагностическая точность метода: чувствительность 100 % (95 % ДИ 90,51–100), специфичность 62,5 % (95 % ДИ 40,59–81,20). Ложноотрицательный результат (FNR) составил 0 %, положительное прогностическое значение (PPV) – 75,00 % (95 % ДИ 59,46–85,99), отрицательное прогностическое значение (NPV) – 100,00 %.

Обсуждение

Операция после НСТ по-прежнему считается стандартом лечения. Однако при использовании современной химиотерапии, таргетной, а также иммунотерапии сообщалось о высоких показателях pCR, превышающих 60 %, особенно при ТН и HER2-положительном РМЖ. Это означает, что роль хирургии ограничивается гистопатологическим подтверждением pCR для большей части пациентов. При таких условиях хирургическое вмешательство может стать нелогичным, поскольку подвергает пациентов потенциально ненужным процедурам. Тем не менее задача оперативного вмешательства состоит в том, чтобы надежно идентифицировать тех пациентов, у которых достигнут pCR и которые могут избежать хирургического вмешательства.

Отказ от операции на молочной железе и подмышечной области у пациентов без резидуального рака после НСТ может помочь снизить нагрузку на пациентов и систему здравоохранения. Даже после лампэктомии некоторые пациенты сообщают о значительном

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 2. Patient demographics and tumor characteristics

Параметр Parameter	Значение Value	
Возраст, медиана (диапазон), лет Age, median (range), years	49,5 (32–72)	
Исходный наибольший медианный размер опухоли (диапазон), мм Maximum tumor size, median (range), mm	26 (8–61)	
Степень дифференцировки (G), n Histologic grade (G), n	1	1 (1,6)
	2	18 (29,5)
	3	42 (68,9)
Подтип опухоли, n Histologic subtype, n	HER2 3+	30 (49,2)
	Трижды негативный Triple negative	31 (50,8)
Стадия c, n Tumor c-stage, n	1	1 (1,6)
	2	42 (68,9)
	3	18 (29,5)
Стадия p, n Tumor p-stage, n	0	38 (62,3)
	1	11 (18,0)
	2	9 (14,8)
	3	3 (4,9)
Схема неoadъювантной системной терапии, n Neoadjuvant chemotherapy regimen, n	CAР x 6	30 (49,2)
	АС x 4 + ДН x 4	31 (50,8)
Клинический эффект, n Clinical effect, n	cPR	47 (77,0)
	cCR	14 (23,0)
Вид операции на молочной железе, n Type of breast surgery, n	Мастэктомия Mastectomy	37 (60,7)
	Органо-сберегающая хирургия Breast conserving surgery	24 (39,3)

снижении качества жизни [11], и около 50 % пациентов после органосохраняющей операции и биопсии сигнальных лимфатических узлов испытывают постоянную боль [12]. Таким образом, наши результаты могут коренным образом изменить и улучшить клиническую практику примерно у 10 % всех больных РМЖ, что сравнимо с последними изменениями парадигмы в хирургии РМЖ [13, 14].

Вид операции на лимфатических узлах, n Type of operation on the lymph nodes, n	БСЛУ SLNB	49 (80,3)
	ЛАЭ ALND	12 (19,7)
Гистологическое заключение после трепанобиопсии, n Histological conclusion after core-biopsy, n	pCR	46 (75,4)
	Non-pCR	15 (24,6)
Гистологическое заключение операционного материала, n Histological conclusion after surgery, n	pCR	37 (60,7)
	Non-pCR	24 (39,3)
Оценка операционного материала по системе Miller–Payne, n Evaluation of operational material according to the Miller–Payne system, n	1	1 (1,9)
	2	2 (3,8)
	3	7 (13,2)
	4	7 (13,2)
	5	36 (67,9)
Оценка операционного материала по системе RCB, n Evaluation of operational material according to the RCB system, n	0	37 (61,7)
	1	5 (8,3)
	2	15 (25,0)
	3	3 (5,0)
Адъювантная системная терапия, n Adjuvant systemic therapy, n	Не проводилась None	24 (39,3)
	Проводилась Yes	37 (60,7)
Адъювантная лучевая терапия, n Adjuvant radiotherapy, n	Не проводилась None	24 (39,3)
	Проводилась Yes	37 (60,7)
Прогрессирование, n Progression, n	0	53 (86,9)
	1	8 (13,1)

Примечание. БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла; ЛАЭ – лапароскопическая аппендэктомия.
Note. SLNB – sentinel lymph node biopsy; ALND – axillary lymph node dissection.

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что можно точно идентифицировать пациентов, которые достигают полного патоморфологического регресса после проведения НСТ, с помощью биопсии под визуальным контролем и отказаться от последующего хирургического вмешательства.

В 2020 г. М.К. Tasoulis и соавт. опубликовали исследование, в котором анализировались многоцентровые

Таблица 3. Соотношение результатов гистологического исследования трепанобиоптатов и послеоперационного материала, n

Table 3. The ratio of the results of histological conclusion of core-biopsy and after surgery, n

Гистологическое заключение после трепанобиопсии Histological conclusion after core-biopsy	Гистологическое заключение после оперативного вмешательства Histological conclusion after surgery	
	pCR	Non-pCR
pCR	37	9
Non-pCR	0	15

данные 166 пациенток с РМЖ, которые получали НСТ с последующей вакуум-ассистированной биопсией (ВАБ) под ультразвуковым контролем перед операцией [15]. Частота ложноотрицательных результатов данного метода во всей когорте составила 18,7 % (95 % ДИ 10,6–29,3). Анализ подгрупп пациентов с полным/частичным клиническим ответом и остаточной опухолью при визуализации опухоли размером 2 см или меньше с использованием не менее 6 образцов ткани, полученной путем ВАБ (76 (45,8 %)), продемонстрировал частоту ложноотрицательного результата 3,2 % (95 % ДИ 0,1–16,7), отрицательную прогностическую ценность 97,4 % (95 % ДИ 86,5–99,9) и общую точность 89,5 % (95 % ДИ 80,3–95,3). Этот крупный многоцентровой анализ объединенных данных предполагает, что стандартизованный протокол, использующий ВАБ с навигацией при ложе остаточной опухоли размером 2 см или меньше с 6 или более репрезентативными образцами, позволяет надежно прогнозировать остаточное заболевание.

В исследовании A. Ring и соавт. пациенты, у которых был достигнут полный клинический ответ на фоне НСТ, не подвергались хирургическому вмешательству и сразу получали лучевую терапию [16]. В этой группе отмечен статистически незначимо более высокий риск развития локорегионального рецидива (LRR) по сравнению с пациентами, пролеченными хирургическим путем, но не было различий в безрецидивной и общей выживаемости. В более позднем исследовании не было выявлено различий в общей выживаемости между пациентами с полным клиническим ответом, которым не было проведено хирургическое вмешательство, и теми, кто перенес операцию с подтвержденным pCR. В том же исследовании не наблюдалось различий в общей выживаемости у пациентов, получавших лучевую терапию, но не подвергавшихся хирургическому вмешательству, а также у пациентов, подвергавшихся как хирургическому вмешательству, так и лучевой терапии [17].

На основании результатов нашего исследования, а также данных предыдущих мировых исследований по деэскалации хирургического лечения спланировано проспективное исследование по отказу от хирурги-

ческих вмешательств на молочной железе после НСТ с использованием ВАБ под ультразвуковой навигацией в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Первичной конечной точкой стала оценка безрецидивной выживаемости. Вторичные конечные точки включают оценку общей выживаемости, качества жизни пациентов и общих расходов, связанных со здравоохранением (время операции, число койко-дней).

Критериями включения пациентов в это одноцентровое проспективное исследование стали:

1. Морфологически подтвержденный диагноз рака молочной железы I–IIВ стадии.
2. ТН или HER2-положительный РМЖ, подтвержденный биопсией под визуальным контролем (3+ балла по данным иммуногистохимического анализа или усиление HER2 при флуоресцентной гибридизации *in situ*).
3. Проведение НСТ в зависимости от биологического подтипа опухоли.
4. Полный клинический регресс опухоли после НСТ.
5. Балл ECOG 0–1.
6. Отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству.
7. Отсутствие противопоказаний для проведения лучевой терапии после операции.
8. Подписанное информированное согласие.

Критериями невключения пациентов в данное исследование являлись:

1. Проведение ранее любой системной терапии РМЖ.
2. Морфологически подтвержденный диагноз РМЖ IIIA–IV стадии.
3. Носительство мутаций гена *BRCA1/2*.
4. Мультифокальность и мультицентричность первичной опухоли.
5. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические заболевания или острые заболевания.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Прерывание НСТ ввиду токсичности лечения.
2. Недостаточный ответ на проводимую НСТ (частичный клинический ответ по данным методов визуализации).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все участники подписали информированное согласие. Исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov с идентификатором NCT04293796.

Включенные в исследование пациенты получали стандартную НСТ в соответствии с биологическим подтипом опухоли. После выполнялось контрольное инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном или частичном клиническом ответе пациентам выполнялись ВАБ и биопсия сигнального лимфатического узла. Пациентки с резидуальной

Таблица 4. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 4. Patient demographics and tumor characteristics

Показатель Parameter	Значение Value	
Возраст, медиана (диапазон), лет Age, median (range), years	47,5 (32–68)	
Исходный наибольший медианный размер опухоли (диапазон), мм Maximum tumor size, median (range), mm	20,5 (7–35)	
Степень дифференцировки (G), n Histologic grade (G), n	2	10 (41,7)
	3	14 (58,3)
Подтип опухоли, n Histologic subtype, n	HER23+	14 (53,8)
	Трижды негативный Triple negative	12 (46,2)
Стадия c, n Tumor c-stage, n	1	7 (26,9)
	2	18 (69,2)
	3	1 (3,8)
cN, n	N0	19 (73,1)
	N+	7 (26,9)
Стадия p, n Tumor p-stage, n	0	20 (76,9)
	1	6 (23,1)
Клинический эффект, n Clinical effect, n	Частичный Partial	3 (11,5)
	Полный Complete	23 (88,5)
Гистологическое заключение после ВАБ, n Histological conclusion after VAB, n	pCR	20 (76,9)
	Non-pCR	6 (23,1)
pN после БСЛУ, n pN after SLNB, n	N+	1 (3,8)
	N0	25 (96,2)
Гистологическое заключение после органосохраняющей операции (у пациентов с резидуальной опухолью по данным ВАБ), n Histological conclusion after surgery (non-pCR after VAB), n	pCR	3 (50,0)
	Non-pCR	3 (50,0)
Местный рецидив за период наблюдения, n Local recurrence, n	Нет No	25 (96,2)
	Да Yes	1 (3,8)

Примечание. БСЛУ – биопсия сигнального лимфатического узла; ВАБ – вакуум-ассистированная биопсия.
Note. SLNB – sentinel lymph node biopsy; VAB – vacuum assisted biopsy.

опухолью проходили стандартное оперативное, лучевое и адъювантное лечение.

Резидуальный рак рассматривали как наличие остаточных инвазивных или *in situ* опухолевых клеток в образце молочной железы (ypT1 или *in situ*), тогда как pCR – как отсутствие резидуальных инвазивных и *in situ* опухолевых клеток в молочной железе (ypT0).

Всем пациентам до начала НСТ устанавливалась метка в центр опухоли при помощи трепаноиглы калибра 14G. ВАБ после НСТ выполняли под сонографическим контролем для обнаружения клип-маркера, использовалась игла калибра 7G. Удалялось минимум 6 образцов ткани (3 по внешнему контуру и 3 по наружному), затем образцы были оценены интраоперационно при помощи цифровой двухпозиционной секторографии (FaxitronBioVision) с целью обнаружения метки в удаленных тканях, что являлось гарантией забора ложа опухоли. После удаленные образцы подлежали гистопатологической и иммуногистохимической оценке в соответствии со стандартными рекомендациями.

В период с 2020 по 2022 г. в исследование было включено 29 пациентов, 26 из которых соответствовали критериям отбора, 3 пациента не достигли полного или частичного клинического регресса по данным инструментальных методов исследований и были исключены из исследования. Демографические данные пациентов и характеристики опухоли при постановке диагноза представлены в табл. 4.

Средний возраст больных составил 47,5 года. Средний начальный клинический размер опухоли составлял 20,5 мм (диапазон 7–35 мм) на основании объективного осмотра и результатов инструментальных методов исследований молочной железы. 7 (26,9 %) пациентов имели I стадию заболевания, 18 (69,2 %) – II стадию, 1 (3,8 %) – III стадию. У 7 (26,9 %) пациентов были метастазы в подмышечных лимфатических узлах, подтвержденные пункционной/трепанобиопсией. У 12 (46,2 %) пациентов был ТН РМЖ, а у 14 (53,8 %) – HER2-амплифицированное заболевание. Полный патоморфологический регресс был подтвержден у 20 (76,9 %) пациентов. 6 (23,1 %) пациентам было выполнено повторное хирургическое вмешательство по поводу наличия опухолевых клеток по данным окончательного патоморфологического исследования ткани, полученной после ВАБ.

Выводы

Проведенное ретроспективное исследование показало, что трепанобиопсия молочной железы под ультразвуковым контролем у пациентов, получавших НСТ по поводу ТН или HER2-положительного биологического подтипа РМЖ, позволила подтвердить полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) с FNR 0 %.

Полученные результаты стали основанием для проведения проспективного исследования по деэскалации хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796–804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595
2. Semiglazov V.F. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Voprosy Onkologii* 2015;61(2):162–8.
3. Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572
4. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182
5. Mieog J.S., van der Hage J.A., van de Velde C.J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(2):CD005002. DOI: 10.1002/14651858.CD005002.pub2
6. Shin H.C., Han W., Moon H.G. et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2582–9. DOI: 10.1245/s10434-013-2909-6
7. Morrow M., Khan A.J. Locoregional management after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2020;38(20):2281–9. DOI: 10.1200/JCO.19.02576
8. Shin H.J., Kim H.H., Ahn J.H. et al. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Br J Radiol* 2011;84(1003):612–20. DOI: 10.1259/bjr/74430952
9. Криворотко П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии с ^{99m}Tc-техне- трилом у больных РМЖ. Эффективная фармакотерапия 2013(6):24–31.
10. Krivorotko P.V., Novikov S.N., Kanaev S.V. Interpretation of ^{99m}Tc-scintigraphy results in breast cancer patients. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2013(6):24–31. (In Russ.)
11. Tasoulis M.K., Heil J., Kuerer H.M. De-escalating surgery among patients with ER2+ and triple negative breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep* 2022;1–7. DOI: 10.1007/s12609-022-00453-3
12. Flanagan M.R., Zabor E.C., Romanoff A. et al. A comparison of patient-reported outcomes after breast-conserving surgery and mastectomy with implant breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2019;26:3133–40.
13. Gartner R., Jensen M.B., Nielsen J. et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302:1985–92.
14. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:918–26.
15. Hennigs A., Kopke M., Feißt M. et al. Which patients with sentinel node-positive breast cancer after breast conservation still receive completion axillary lymph node dissection in routine clinical practice? *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:429–38.
16. Tasoulis M.K., Lee H.B., Yang W. et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer. *JAMA Surg* 2020;155(12):e204103. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4103
17. Ring A., Webb A., Ashley S. et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol* 2003;21(24):4540–5. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.208
18. Özkurt E., Sakai T., Wong S.M. et al. Survival outcomes for patients with clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy: is omitting surgery an option? *Ann Surg Oncol* 2019;26(10):3260–8. DOI: 10.1245/s10434-019-07534-1

Вклад авторов

V.V. Mortada: написание текста рукописи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;
 П.В. Криворотко, Р.С. Песоцкий, А.С. Емельянов, С.С. Ерещенко, Н.С. Амиров: сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;
 Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, М.М. Мортада, К.Ю. Зернов, Е.К. Жильцова, Я.И. Бондарчук, Д.А. Еналиева: написание текста рукописи;
 С.Н. Новиков, Г.А. Дашян, Е.А. Бусько, А.В. Чёрная, П.И. Крживицкий, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Беляев: консультативная помощь;
 А.С. Артемьева, В.О. Смирнова: получение и анализ данных патоморфологического исследования;
 В.Ф. Семиглазов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.V. Mortada: writing the article, developing the study design, performing data collection;
 P.V. Krivorotko, R.S. Pesotskiy, A.S. Emelyanov, S.S. Ereshchenko, N.S. Amirov: developing the study design, performing data collection;
 T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, M.M. Mortada, K.Yu. Zernov, E.K. Zhiltsova, Ya.I. Bondarchuk, D.A. Enaldieva: writing the article;
 S.N. Novikov, G.A. Dashyan, E.A. Busko, A.V. Chernaya, P.I. Krzhivitskiy, R.M. Paltuev, T.Yu. Semiglazova, A.M. Belyaev: providing consulting assistance;
 A.S. Artemyeva, V.O. Smirnova: collecting and analyzing pathomorphological data;
 V.F. Semiglazov: reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>

В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>

Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>

А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>
С.С. Ерещенко / S.S. Ereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>
Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>
Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>
Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>
К.С. Николаев / K.S. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>
М.М. Мортада / M.M. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-5838-686>
К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>
Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>
Д.А. Еналдиева / D.A. Enaldieva: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>
Е.А. Бусько / E.A. Busko: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>
А.В. Черная / A.V. Chernaya: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>
П.И. Крживицкий / P.I. Krzhivitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>
Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
А.М. Беляев / A.M. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

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

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

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

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51



Ожирение и рак молочной железы

А.И. Беришвили^{1,2}, А.Г. Кедрова¹⁻³, Т.А. Грея², О.В. Зайцева²

¹Кафедра акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России); Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

²отделение онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

³Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Контакты: Александр Ильич Беришвили aberishvili@yandex.ru

В работе приведен анализ последних данных литературы о проблеме ожирения и рака молочной железы (РМЖ). В настоящем обзоре представлены современные подходы к диагностике РМЖ у пациенток с ожирением, новые молекулярные методы визуализации молочной железы, проанализированы особенности течения РМЖ у пациенток с ожирением в зависимости от менструального статуса, молекулярно-биологических подтипов опухоли, приведены механизмы развития РМЖ на фоне ожирения.

Ключевые слова: рак молочной железы, ожирение, менопауза, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона

Для цитирования: Беришвили А.И., Кедрова А.Г., Грея Т.А., Зайцева О.В. Ожирение и рак молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):40–51. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51

Obesity and breast cancer

A.I. Berishvili^{1,2}, A.G. Kedrova¹⁻³, T.A. Greyan², O.V. Zaitseva²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

²Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

³Institute of Oncology and Neurosurgery, E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

Contacts: Aleksandr Ilyich Berishvili aberishvili@yandex.ru

The paper presents an analysis of the latest literature data on the problem of obesity and breast cancer (BC). This review presents modern approaches to the diagnosis of BC in obese patients, new molecular methods of breast imaging, analyzes the features of the course of BC with obesity depending on menstrual status, molecular biological subtypes of the tumor, the mechanisms of the development of BC against the background of obesity.

Keywords: breast cancer, obesity, menopause, estrogen receptors, progesterone receptors

For citation: Berishvili A.I., Kedrova A.G., Greyan T.A., Zaitseva O.V. Obesity and breast cancer. Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):40-51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51

Введение

Ожирением, определяемым сегодня как индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², страдают более 13 % взрослого населения планеты, что составляет более 600 млн человек. За последние 45 лет число больных с ожирением утроилось [1]. Так, в США 36 % взрослого населения имеют диагноз ожирения, что составляет серь-

езную проблему здравоохранения. Тогда как влияние ожирения на сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания хорошо изучено, понимание механизмов влияния ожирения на развитие рака находится только на этапе становления. Хотя установлена четкая связь ожирения с ростом онкологической смертности, эффективное внедрение стратегии по снижению массы

тела еще не вошло в рутинную клиническую практику. Недавние исследования показали, что избыточная масса тела и ожирение связаны с повышенным риском развития рака пищевода, желудка, щитовидной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, прямой кишки, матки, предстательной железы, желчного пузыря, яичников, молочной железы [2].

Метаанализ A.G. Renehan и соавт. показал, что увеличение ИМТ на 5 кг/м² повышает риск развития рака молочной железы (РМЖ) на 12 % [3]. Женщины с избыточной массой тела и РМЖ имеют худшие результаты онкоспецифической выживаемости [4]. Проведенный D.S. Chan и соавт. метаанализ 82 исследований, включивший 213 075 пациенток с РМЖ, установил, что ожирение связано с повышением риска смерти от РМЖ как в пре-, так и в постменопаузе (отношение рисков (ОР) 1,75 и 1,34 соответственно) [5]. Конституционные особенности женщин с избыточной массой тела затрудняют первичную раннюю диагностику РМЖ в связи с меньшей пальпируемостью опухолевого узла и лимфатических узлов на фоне увеличенной молочной железы [6]. Учитывая тот факт, что до появления первых клинических симптомов РМЖ у пациенток с ожирением требуется большее время, трудно переоценить значимость скрининга у данной категории больных. В исследовании L. Sun и соавт. установлено, что у пациенток с РМЖ с избыточной массой тела или ожирением чаще выявлялись опухоли большего размера по сравнению с пациентками с нормальной массой тела [7]. Кроме того, пациентки в этих группах были старше, чаще находились в постменопаузе и реже получали химиотерапию антрациклинами и/или таксанами. Эти данные подтверждает и ряд других исследований, показавших, что у пациенток с ожирением чаще развивались агрессивные формы РМЖ и опухоли большего размера [8, 9]. Есть данные о том, что у пациенток с избыточной массой тела чаще развивается резистентность к химио- и гормонотерапии [10].

Хотя частота рутинной маммографии в скрининге РМЖ у пациенток с ожирением и ниже по сравнению со стандартной популяцией, это не приводит к повышению частоты РМЖ у данной категории больных. Данные проспективных исследований показывают большую частоту распространенных форм РМЖ у пациенток с ожирением вне зависимости от частоты выполнения маммографии с одинаковой частотой ложноотрицательных результатов по сравнению с пациентками с нормальной массой тела и РМЖ [11, 12]. Также установлен факт снижения критического отношения к состоянию своего здоровья у полных женщин, что также приводит к запущенности РМЖ. Эти данные указывают на то, что, несмотря на снижение частоты маммографии, именно ожирение является независимым фактором риска развития РМЖ.

Особенности диагностики рака молочной железы у пациенток с ожирением

Увеличение количества жировой ткани в молочной железе повышает на 3–38 % чувствительность маммографии у пациенток с избыточной массой тела по сравнению с пациентками с нормальной массой тела [13]. Применение цифрового томосинтеза молочных желез в комбинации с цифровой маммографией может повышать выявляемость РМЖ по сравнению с конвенционной маммографией и несколько снижать (15 %) частоту ложноположительных результатов [14].

Добавление магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) повышает частоту выявления РМЖ, но не снижает частоту проведения необязательных биопсий [15]. Чувствительность МРТ выше по сравнению с маммографией или УЗИ (84 % против 39 % против 39 % соответственно), и ее часто применяют в 1-й линии скрининга у пациенток с высоким риском развития РМЖ [16]. Однако есть ряд технических особенностей диагностики у пациенток с ожирением. Так, увеличение толщины тканей при ожирении и затухание ультразвуковой волны могут снижать качество УЗИ. Кроме того, имеется ряд ограничений по массе тела пациенток и размерам апертуры аппаратов компьютерной томографии и МРТ, а большая продолжительность экспозиции повышает риск развития артефактов движения молочной железы и требует большего количества контрастного препарата [17].

Сахарный диабет, ожирение и связанные с ними особенности визуализации молочной железы

Хотя сахарный диабет (СД) и связан с ожирением, он сам по себе является независимым фактором риска развития РМЖ. В США около 18 % больных РМЖ имеют СД, что почти в 2 раза превышает его частоту в остальной популяции (10 %) [18]. При СД повышается плотность ткани молочной железы, следовательно, снижается выявляемость РМЖ [19]. Чувствительность скрининговой маммографии у асимптомных пациенток снижается до 48 % по сравнению с 78 % у женщин с нормальной плотностью молочной железы [20]. Применение цифрового томосинтеза молочных желез улучшает результаты диагностики для категорий BIRADS 1 и 2 по сравнению с BIRADS 3 и 4 по сравнению с цифровой маммографией, однако при анализе только BIRADS 4 такое преимущество пропадает [21]. Кроме того, пациентки с СД имеют повышенный риск развития микрокальцинатов в молочной железе, и последние присутствуют в 55 % непальпируемых поражений и 85–95 % протоковых карцином *in situ* [22]. Комбинирование маммографии с УЗИ у пациенток с высокой плотностью ткани позволяет выявить РМЖ дополнительно в 27 % случаев

[23]. МРТ у пациенток с повышенной плотностью ткани молочной железы обладает чувствительностью 95,7 % по сравнению с 39,1 % при цифровом томосинтезе [24]. К сожалению, МРТ обладает значительно большей частотой ложноположительных ответов, а положительная прогностическая ценность МРТ составляет 19,6 % по сравнению с 31,0 % при цифровом томосинтезе [25]. Сегодняшний консенсус гласит, что добавление новых методов в скрининг позволяет добиться выявления большего числа случаев РМЖ, хоть и ценой роста числа необязательных пункций молочной железы при ложноположительных результатах.

Новые молекулярные технологии визуализации рака молочной железы

Молекулярная визуализация позволяет оценить функциональные изменения, а также молекулярные и клеточные процессы *in vivo*. Сегодня широкое распространение получили методы позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), скинтимаммографии и оптической визуализации с использованием флуоресцентного контрастного препарата [26]. Наиболее часто применяется ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, которая аккумулируется в опухолевых клетках и позволяет их визуализировать. Она хорошо накапливается в активных опухолевых клетках, но не только там: она определяется и в очагах инфекции, воспаления и при других метаболически активных процессах. Большое значение имеет ПЭТ в стадировании опухолевого процесса, оценке эффекта противоопухолевого лечения, выявлении рецидивов заболевания, зачастую бессимптомных.

Скитимаммография с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутил-изонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) является другой методикой, позволяющей визуализировать скопление опухолевых клеток через повышенный кровоток и гиперполяризацию клеточной мембраны [27]. Добавление к ОФЭКТ лимфосцинтиграфии позволяет улучшить диагностику сторожевого лимфатического узла у пациенток с РМЖ с избыточной массой тела [28].

Позитронная эмиссионная маммография, позволяющая создать 3D-изображение молочной железы, обладает чувствительностью и специфичностью 100 и 84,5 % по сравнению с 97 и 95 % при ОФЭКТ всего тела [29]. По сравнению с МРТ позитронная эмиссионная маммография имеет сходную чувствительность, но большую специфичность, позволяя выявлять опухолевые образования от 3 мм [30].

Позитронная эмиссионная томография с HER2 обладает большей точностью в обнаружении HER2-положительных метастазов и HER2-положительных опухолей по сравнению с ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой [31].

Поскольку РМЖ является наиболее часто встречающимся раком и 2-й причиной смертности среди

женщин в развитых странах, понимание механизмов влияния ожирения на развитие РМЖ представляет собой важную задачу современного здравоохранения.

Ожирение и рак молочной железы у пациенток в пременопаузе

Примерно 35 % женщин в пременопаузе в США страдают ожирением [32]. Около 20 % случаев РМЖ диагностируются в пременопаузе. В ряде исследований установлена обратная связь между ожирением и РМЖ в пременопаузе [33, 34]. В исследовании L. Sun и соавт. 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) женщин с РМЖ в пременопаузе при однофакторном анализе составила 86,7; 81,9 и 75,5 % для пациенток с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением соответственно ($p = 0,026$), а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 92,4; 88,3 и 83,7 % соответственно ($p = 0,034$) [7]. При многофакторном анализе в этом же исследовании было показано, что 5-летний риск развития рецидива и смерти от РМЖ был значительно выше в группе пациенток с ожирением (ОР 1,82 и 1,95 соответственно). Метаанализ 7 исследований, проведенный P. A. van den Brandt и соавт. и охвативший 337 819 женщин, из них 4385 случаев РМЖ, показал обратную корреляцию между ИМТ и риском развития РМЖ в пременопаузе у пациенток с ИМТ $>31 \text{ кг/м}^2$ и $<21 \text{ кг/м}^2$ (относительный риск (RR) 0,54) [35]. Сходные закономерности выявлены и в другом метаанализе 9 исследований, проведенном A. Bergstrom и соавт. [36]. В крупном исследовании, включившем $>2,5$ млн женщин, при этом 7930 случаев РМЖ, доказано снижение риска развития РМЖ у женщин в пременопаузе примерно на 8 % при увеличении ИМТ на каждые 5 кг/м^2 (RR 0,92) [3].

Противоположные результаты получены в исследовании Breast Cancer Prevention P, включившем 5864 женщины в пременопаузе и показавшем связь ожирения с риском развития РМЖ (ОР 1,7) [37]. Различия в результатах могли быть связаны с разным соотношением рецепторположительных (РП) и рецепторотрицательных (РО) опухолей в приведенных исследованиях. Кроме того, есть данные о том, что этническая принадлежность может оказывать влияние на риск развития РМЖ у женщин в пременопаузе, как это отмечено в группе женщин азиатского происхождения, у которых определялась положительная корреляция рисков [3, 38].

Рецепторположительный рак молочной железы у пациенток в пременопаузе

Большинство исследований указывают на низкий риск развития РП РМЖ у женщин в пременопаузе [39, 40], хотя есть данные и об обратной корреляции [37, 41]. Два метаанализа с включением 6106 и 2486 пациенток с РП РМЖ в пременопаузе продемонстрировали обратную связь ИМТ с риском развития РМЖ [42, 43].

Интересно, что небольшое исследование W.R. Robinson и соавт. с включением белых женщин ($n = 677$) подтвердило аналогичную закономерность, тогда как в группе афроамериканок корреляция отсутствовала ($n = 884$) [44].

Трижды негативный рак молочной железы у пациенток в пременопаузе

Трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) отличается агрессивным течением заболевания. В отличие от РП РМЖ, ожирение связано с повышенным риском развития как РП РМЖ, так и ТН РМЖ в пременопаузе [39–41, 45, 46]. Исследование Cancer and Steroid Hormone, включившее 3432 пациентки с ТН РМЖ, показало аналогичные результаты [47]. И наоборот, в индийском исследовании R. Nagrani и соавт. такой связи установлено не было [40]. Два метаанализа с включением 620 и 1358 пациенток с ТН РМЖ показали повышение риска развития РМЖ на 80 и 43 % у пациенток с ожирением соответственно [42, 48]. В исследовании африканских пациенток с ТН РМЖ, проведенном O. Al Jargoudi и соавт., было установлено повышение риска рецидива и смерти от РМЖ при наличии избыточной массы тела (ОР 1,89 и 2,91 соответственно) [49].

Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы у пациенток в пременопаузе

Отечно-инфильтративная форма (ОИФ) РМЖ относится к одной из редких и самых агрессивных форм РМЖ [50]. Анализ данных British Cancer Surveillance Consortium показал более чем 3,5-кратное увеличение риска развития РМЖ при сочетании ОИФ РМЖ с ожирением, причем это касалось как пациенток с РП РМЖ (RR 3,53), так и пациенток с РО РМЖ (RR 4,67) [51]. В исследовании S. Chang и соавт., включавшем 68 больных ОИФ РМЖ, установлено, что ИМТ >30 кг/м² приводил к повышению риска развития ОИФ РМЖ в 4 раза у пациенток в пременопаузе [52].

Ожирение и риск развития рака молочной железы у пациенток в постменопаузе

Частота ожирения в США у женщин старше 60 лет составляет 39 % [32]. В большом количестве исследований установлено негативное влияние ожирения на риск развития РМЖ в постменопаузе [33, 35, 53, 54]. В исследовании L. Sun и соавт. 5-летняя БРВ для женщин с РМЖ в постменопаузе при однофакторном анализе составила 88,7; 77,3 и 73,4 % для пациенток с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением соответственно ($p = 0,003$), а 5-летняя ОВ – 93,7; 85,3 и 79,8 % соответственно ($p = 0,003$) [7]. При многофакторном анализе в этом же исследовании было показано, что 5-летний риск развития рецидива и смерти от РМЖ был значительно выше в группе

пациенток с ожирением (ОР 1,88 и 2,21 соответственно). Million Women Study, охватившее 1,2 млн женщин из Великобритании в возрасте старше 50 лет, включая 45037 пациенток с РМЖ, установило повышение риска развития РМЖ на 30 % у пациенток в постменопаузе с ожирением (RR 1,29) [55]. Аналогичные результаты получены и в метаанализе A.G. Renehan и соавт., включившем 2,5 млн пациенток, из которых у 23909 был диагностирован РМЖ (RR 1,12) [3]. Кроме того, в ряде исследований показано, что риск развития РМЖ у пациенток с ожирением выше в подгруппе больных, не получавших заместительную гормонотерапию (ЗГТ) [56, 57].

Рецепторположительный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе

Ожирение повышает риск развития РП РМЖ в постменопаузе, что подтверждается результатами множества исследований [33, 41, 56], причем эта корреляция сильнее в азиатской группе больных, чем в североамериканской, европейской или австралийской группах [3]. В испанской группе пациенток увеличение массы тела вызывало повышение риска развития РП РМЖ только у женщин, не получавших ЗГТ [58]. В индийском исследовании повышение риска развития РП РМЖ отмечалось только у пациенток с ожирением и менопаузой более 10 лет [40]. Метаанализ 89 исследований с 1980 по 2012 г., охватывающий 59 185 пациенток, показал повышение риска развития РП РМЖ при наличии ожирения в постменопаузе (RR 1,39), причем этот риск был выше у пациенток, не получавших ЗГТ (RR 1,42), нежели у пациенток, получавших ЗГТ (RR 1,18) [48].

Для подгруппы пациенток с эстрогенположительным прогестеронотрицательным РМЖ корреляции ожирения в постменопаузе с повышением риска развития РМЖ не установлено [56, 57]. Эта подгруппа имеет зачастую более агрессивный фенотип опухоли, и в ней чаще встречается люминальный В, нежели люминальный А подтип опухоли [59].

Рецепторотрицательный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе

Связь между ожирением и риском развития РО РМЖ и ТН РМЖ различается у пациенток в пре- и постменопаузе. Хотя ожирение и связано с большим риском развития РМЖ в пременопаузе, риск развития РО РМЖ и ТН РМЖ минимален или наоборот коррелирует при ожирении в постменопаузе. Шведское маммологическое исследование 51 823 женщин в постменопаузе обнаружило обратную связь между ожирением и РО РМЖ [56], что подтверждается и данными других исследований [40, 56, 57]. И наоборот, в ряде работ выявлена значительная корреляция РО РМЖ с ожирением в постменопаузе [59, 60]. Несмотря на такие результаты, 2 крупных метаанализа с включением

2302 пациенток с РО РМЖ и 1883 пациенток с ТН РМЖ не выявили связи ожирения и риска развития РО РМЖ в постменопаузе [46, 48].

Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы у пациенток в постменопаузе

У пациенток в постменопаузе риск развития РМЖ повышен в 3–5 раз при ожирении [52]. Недавнее исследование С. Schairer и соавт., включившее 435 пациенток с ОИФ РМЖ и контрольную группу из 72 096 пациенток, определило повышение риска развития РМЖ в 3,75 раза в постменопаузе [51]. Исследование R.L. Atkinson и соавт. установило повышение риска развития РМЖ в 3,77 раза для пациенток в пре- и постменопаузе [61].

Снижение массы тела и риск развития рака молочной железы

Снижение массы тела связано со снижением риска развития РМЖ для пациенток как в пре-, так и в постменопаузе [62, 63]. Два проспективных исследования по снижению массы тела у пациенток старше 18 лет [64] и у пациенток в постменопаузе [65] подтвердили данное мнение, причем особенно сильной эта корреляция была у пациенток, не получавших ЗГТ. Два проспективных исследования с включением 4047 и 16 038 пациенток с ожирением, которым выполнялась бариатрическая операция, показали снижение рисков развития всех подгрупп рака у женщин с ожирением [66, 67]. Аналогично проспективное когортное исследование 1035 пациенток, прошедших бариатрическую хирургию, и 5746 пациенток группы контроля установило снижение частоты развития РМЖ в течение 5 лет после операции [68]. Бариатрическая хирургия приводит к более устойчивому снижению массы тела по сравнению с повышением физической активности и диетой [69]. Снижение массы тела с помощью бариатрической хирургии приводит к снижению числа случаев HER2-положительного и РЭα-положительного РМЖ [63]. При снижении массы тела отмечается уменьшение хронического воспаления в молочной железе со снижением экспрессии цитокинов воспаления CCL2, IL-1, TNF-α, а также уменьшается инфильтрация жировой ткани воспалительными макрофагами [70].

Увеличение массы тела после терапии рака молочной железы

От 50 до 96 % пациенток набирают массу тела во время лечения РМЖ [71, 72]. Это происходит чаще у пациенток в пременопаузе, получивших химиотерапию и имевших избыточную массу тела изначально [73]. В ряде исследований установлено негативное влияние набора массы тела после установки диагноза РМЖ на БРВ [71–73]. Увеличение массы тела более чем на 6 кг после постановки диагноза связано

с 1,6-кратным повышением риска смерти [74]. Н.В. Nichols и соавт. сообщили о 13 % повышении смертности от РМЖ и 12 % повышении смертности от рака в целом при увеличении массы тела на каждые 5 фунтов после установки диагноза [73]. Кроме того, увеличение массы тела приводит к повышению частоты осложнений после первичной и реконструктивной хирургии, усилению артралгии и повышению частоты приливов [72].

Повышение смертности от рака молочной железы при ожирении

В American Cancer Society's Prevention Study II, включившем 495 477 женщин, установлена положительная корреляция между ИМТ и смертностью от РМЖ ($p < 0,001$) [75]. В частности, было показано, что ИМТ > 40 кг/м² приводит к более чем 2-кратному повышению смертности по сравнению с женщинами с ИМТ от 18 до 25 кг/м² (RR 2,12). В ряде других исследований установлена связь ожирения с большим размером опухоли в молочной железе, поражением лимфатических узлов, снижением БРВ и ОВ [76, 77]. В недавнем метаанализе D.S. Chang и соавт., включившем 82 исследования и 213 075 пациенток с РМЖ, установлено повышение смертности от РМЖ при ожирении (RR 1,41), причем данная закономерность была характерна для пациенток как в пре- (RR 1,75), так и в постменопаузе (RR 1,34) [5]. В Multiethnic Cohort Study ожирение было связано с повышением как общей онкологической смертности, так и смертности от РМЖ вне зависимости от этнической принадлежности у американских пациенток в возрасте старше 50 лет [78]. И наоборот, в исследовании Contraceptive and Reproductive Experiences была продемонстрирована связь ожирения с повышением смертности от РМЖ у белых американок, в отличие от афроамериканок [79].

Выживаемость пациенток с рецепторположительным раком молочной железы и ожирение

Анализ данных 3385 пациенток с РП РМЖ из National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 показал повышение онкосмертности при ожирении (ОР 1,31) [80]. При исследовании 6885 пациенток из 3 американских исследований с ИМТ > 30 кг/м² отмечено снижение БРВ ($p = 0,008$) и ОВ ($p = 0,002$) при РП РМЖ [81]. Метаанализ 13 исследований показал повышение смертности от РМЖ у пациенток с РП опухолями (ОР 1,36) как в пре- (ОР 1,23), так и в постменопаузе (ОР 1,15) [82].

Выживаемость пациенток с рецепторотрицательным раком молочной железы и ожирение

От 10 до 20 % пациенток с ТН РМЖ имеют худшую выживаемость, чем при остальных подтипах опухоли

[48]. Хотя ряд исследований показали повышение риска развития ТН РМЖ при ожирении, особенно в менопаузе, мнения относительно влияния ожирения на прогноз ТН РМЖ остаются противоположными. У пациенток с ТН РМЖ ожирение было связано с большим размером опухоли ($p = 0,02$), более высокой стадией ($p = 0,001$) и низкой степенью дифференцировки ($p = 0,01$) [83]. В ретроспективном исследовании F.O. Ademuyiwa и соавт. с включением 418 пациенток с ТН РМЖ, 164 из которых имели ожирение, не было отмечено влияния избыточной массы тела как на ОВ, так и на БРВ [84]. И наоборот, в исследовании 107 больных ТН РМЖ, проведенном F.P. Turkoz и соавт., у пациенток с ожирением было выявлено снижение БРВ ($p = 0,006$) и ОВ ($p = 0,015$) [85].

Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы и ожирение

Одно из немногих исследований ОИФ РМЖ, включавшее 111 пациенток с ОИФ и 595 пациенток с III стадией РМЖ, показало снижение БРВ и ОВ ($p = 0,001$) при ИМТ >25 кг/м², однако для подгруппы больных ОИФ РМЖ эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,45$) [86]. И наоборот, в исследовании D.S. Chang и соавт. из 177 пациенток с ОИФ РМЖ у пациенток с ожирением отмечалось снижение выживаемости в постменопаузе (ОР 1,86) [5].

Влияние ожирения на эффективность химио- и лучевой терапии при раке молочной железы

Дозы химио- и лучевой терапии у пациенток с ожирением до сих пор остаются предметом оживленной дискуссии. Сопутствующая патология у пациенток с ожирением исторически приводит к снижению доз химиотерапии. Многие центры при расчете доз химиотерапии рутинно используют площадь тела 2 м² как максимальную у пациенток с ожирением для уменьшения токсичности терапии, хотя это, в свою очередь, сопровождается снижением результатов лечения и выживаемости [87, 88]. Опрос онкологов на местах показал, что снижение доз химио- и лучевой терапии у пациенток с ожирением является повсеместной практикой, хотя это и ограничивает эффективность и результативность лечения [89]. Ретроспективное исследование J.J. Griggs и соавт. не выявило повышения токсичности при проведении химиотерапии в полных дозах у пациенток с ожирением, тогда как при снижении доз химиотерапии отмечалось снижение выживаемости [90]. Поэтому сегодня American Society of Clinical Oncology рекомендует использовать актуальную массу тела при расчете доз химиотерапии у пациенток с ожирением [91].

Воспаление и рак молочной железы

Хроническая активация нуклеарного фактора каппа В (NF-κB) в избыточной жировой ткани не только

приводит к хроническому воспалению, но и стимулирует антиапоптотические гены и пролиферацию РМЖ, инвазию, ангиогенез и метастазирование [92]. В ряде работ установлено проонкогенное воздействие NF-κB путем выброса провоспалительных/проангиогенных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, CCL2, CCL5, а также VEGF, что сопровождается плохим прогнозом из-за более высокой стадии и низкой степени дифференцировки опухоли [92, 93]. Примечательно, что уровень IL-6 в перитуморальной ткани выше, чем в остальных квадрантах молочной железы, и повышается с увеличением размеров опухоли и вовлечением лимфатических узлов [94]. Повышение уровня IL-8 стимулирует ангиогенез, рост опухоли и резистентность к химиотерапии [95].

Взаимодействие адипоцитов и клеток рака молочной железы

Свободные жирные кислоты, появляющиеся вследствие липолиза жировой ткани, стимулируют толл-подобные рецепторы (TLR4) на поверхности клеток РМЖ и активируют NF-κB, который, в свою очередь, повышает количество опухолевых стволовых клеток [96]. Более того, цитокины IL-6, CCL2 и CCL5 усиливают контакт между клетками РМЖ и адипоцитами, стимулируя рост опухолевых стволовых клеток [97]. Цитокины, гиперэкспрессируемые жировой тканью и повышающие контакт с опухолевыми стволовыми клетками, могут быть ответственны за плохой прогноз РМЖ у пациенток с ожирением [96].

Изменения противоопухолевого иммунитета при ожирении

Ожирение не только влияет на профиль иммунных клеток жировой ткани, но также воздействует на циркулирующие и опухоль-инфильтрирующие иммунные клетки и их активность. Так, например, у пациенток с ожирением отмечено снижение CD8-положительных Т-клеток крови, пролиферации лимфоцитов в ответ на митогены, а также дизрегуляция экспрессии цитокинов [98]. Естественные клетки-киллеры играют важную роль во врожденном иммунном ответе против рака. При ожирении снижается как количество естественных клеток-киллеров, так и их цитотоксическая активность [99, 100]. Опухоль-ассоциированные макрофаги, получаемые из циркулирующих моноцитов в ответ на хемокины, продуцируемые стромальными и опухолевыми клетками, стимулируют рост опухоли и ее инвазию [101]. При ожирении отмечается повышение уровня CCL2, что сопровождается увеличением числа циркулирующих опухоль-ассоциированных макрофагов и ухудшением прогноза РМ [102]. Число клеток-супрессоров миелоидного происхождения в опухоли РМЖ повышается в 10 раз по сравнению с нормальными клетками, а величина миелоидной

супрессии считается сегодня важным фактором прогноза эффективности противоопухолевой иммунотерапии [103].

Ожирение и ангиогенез при раке молочной железы

Формирование кровеносных сосудов *de novo* жизненно необходимо для прогрессирования опухоли и является независимым фактором плохого прогноза РМЖ [104]. VEGF является проангиогенным фактором роста, и увеличение его уровня ассоциируется с агрессивным течением РМЖ. При ожирении ангиогенез стимулируется за счет гипоксииндуцированной активации HIF-1 и VEGF [105]. Лептин и такие цитокины, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , вырабатываемые в жировой ткани, нарушают регуляцию VEGF и стимулируют развитие РМЖ [106]. IL-8 усиливает миграцию и пролиферацию как эндотелиальных, так и опухолевых клеток [104].

Ожирение, эстрогены и рак молочной железы

Сильная связь ожирения и РП РМЖ в постменопаузе указывает на важность эстрогенного фона при наличии избыточной массы тела [107]. Повышение ИМТ и применение ЗГТ с включением эстрогена и прогестинов в постменопаузе повышает риск развития РМЖ [108]. И наоборот, тамоксифен и ингибиторы ароматазы, блокирующие рецепторы эстрогенов и их формирование, снижают риск развития РМЖ [108]. Повышение уровней циркулирующих в крови свободного и общего эстрадиола, эстрогена, тестостерона и снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, связано с повышением риска развития РМЖ в постменопаузе при ожирении [109]. В молочной железе отмечается повышение уровня эстрогенов по сравнению с циркулирующими в крови, а кроме того, их концентрация в опухолевой ткани выше, чем в ткани здоровой молочной железы. Недавнее исследование Y. Kakigawa и соавт. уровней эстрогена в сыворотке и ткани РМЖ показало связь уровня эстрогена в ткани с размерами опухоли РП РМЖ, а также влияние ИМТ на тканевые уровни эстрадиола и его предшественников [110]. Прозэстрогенный фон у пациенток с ожирением связан с хроническим воспалением, повышением уровня IL-6, стимулирующего экспрессию ароматазы, воздействующей на опухолевые клетки молочной железы, опухоль-ассоциированные фибробласты и адипоциты и, в свою очередь, повышающей уровни эстрогенов в крови и ткани.

Физическая активность и рак молочной железы

В Women's Health Initiative Study, включившем 155 723 женщины, риск развития РМЖ был ниже на 15–23 % у женщин с высокой физической актив-

ностью по сравнению с группой женщин с низкой физической активностью [111]. Аналогично среди 25 624 женщин Норвегии было отмечено снижение риска развития РМЖ на 37 % (ОР 0,63) при физической активности >4 ч/нед [112]. В 2 контролируемых исследованиях также отмечено снижение риска развития РМЖ на 30–60 % при физической активности, особенно у пациенток с РО РМЖ в пременопаузе (ОР 0,46) [41].

Смертность от рака молочной железы и физическая активность

Недавний метаанализ D. Schmid и соавт. показал повышение онкоспецифической выживаемости на 16–27 % при наличии повышенной физической активности до постановки диагноза РМЖ и на 28–41 % после постановки диагноза [113].

Другой метаанализ 22 проспективных когортных исследований с включением 123 574 пациенток, перенесших РМЖ, показал, что у больных с высокой физической активностью до постановки диагноза отмечалось 30 % снижение онкоспецифической смертности, а для пациенток с повышенной физической активностью после постановки диагноза – 41 % снижение аналогичного показателя, причем вне зависимости от возраста, расовой принадлежности, ИМТ, стадии, менструального и рецепторного статуса [114].

Анализ 4 исследований, включивший 13 302 пациентки с РМЖ, показал 27 % снижение общей смертности и 25 % снижение смертности от РМЖ у пациенток с повышенной физической активностью [115]. Средняя физическая активность в исследовании составила 2,5 ч/нед, однако дальнейшее повышение нагрузки уже не влияло на результаты.

Снижение массы тела и его влияние на исход рака молочной железы

В проспективном рандомизированном исследовании Women's Interventio Nutrition Study использование низкокалорийной диеты приводило к снижению массы тела в среднем на 3,7 % и к снижению риска рецидива заболевания на 24 % [116]. И наоборот, в исследовании Women's Healthy Eating and Living диета с высоким содержанием клетчатки, овощей и фруктов не влияла на снижение массы тела и ОВ [117]. Сегодня продолжается активное изучение влияния диеты на выживаемость пациенток с РМЖ [118].

Влияние образа жизни на биомаркеры ожирения

Несколько рандомизированных исследований показали влияние физической активности и диеты на ряд биомаркеров ожирения, таких как половые стероидные гормоны, лептин и инсулин [119–124].

Половые стероидные гормоны

С увеличением ИМТ повышаются и уровни циркулирующих половых стероидных гормонов, таких как эстроген, эстрон и тестостерон, что повышает риск развития РМЖ в 2 раза, особенно в постменопаузе [125]. Физическая активность эффективно снижает уровни половых стероидных гормонов у пациенток в постменопаузе с ожирением с РМЖ и без него [123, 125]. В частности, у пациенток в постменопаузе с ИМТ $>24 \text{ кг/м}^2$ 3-месячное повышение физической активности приводило к снижению уровней эстрона и эстрадиола на 3,8 и 7,7 % соответственно. Кроме того, при снижении массы тела на 10 % отмечалось снижение уровня эстрадиола на 30 %. Комбинирование физической активности с диетой приводило к большей потере массы тела (11,9 %), чем только при физической активности (10 %) или диете (3,3 %), и к значительному снижению уровней эстрона, эстрадиола и тестостерона [123]. В исследовании Survivor's Health and Physical Exercise у пациенток с РМЖ в постменопаузе повышение физической активности и низкокалорийная диета приводили к снижению массы тела на 5 % со снижением уровней эстрона, эстрадиола и повышением концентрации глобулина, связывающего половые стероидные гормоны [124].

Лептин

Пациентки с избыточной массой тела имеют повышенный уровень лептина в сыворотке крови, что связано с увеличением риска развития РМЖ в постменопаузе и плохим прогнозом [126, 127]. Аэробная нагрузка приводит к снижению уровня лептина и уменьшению массы тела [127]. Пациентки с инвазивным РМЖ и высокой физической активностью имеют меньшие уровни лептина крови по сравнению с пациентками с низкой физической активностью [128]. Физическая активность снижала уровень лептина крови у женщин в постменопаузе с ИМТ $>25 \text{ мг/м}^2$, причем снижение было наиболее заметным при сочетании физической активности с диетой по сравнению с только диетой или только физической активностью [123]. В исследовании SHAPE 3-месячная физическая активность и уменьшение массы тела на 5 % и более снижали уровень лептина крови у пациенток с РМЖ в постменопаузе [124].

Инсулин, IGF-1 и толерантность к глюкозе

Ожирение часто связано с инсулинорезистентностью, ведущей к повышению уровней инсулина и IGF-1, являющихся потенциальными факторами — стимуляторами роста РМЖ [3]. Снижение уровня инсулина — один из результатов повышения физической активности [129]. В рандомизированном исследовании DIANA отмечено, что снижение массы тела в среднем

на 4 кг уменьшает уровень глюкозы крови и повышает ее толерантность у пациенток с РМЖ в постменопаузе [130]. Что интересно, хотя физическая активность и снижение массы тела и повышают толерантность к глюкозе и нормализуют уровень инсулина крови, снижения концентраций сывороточного IGF-1 и IGF-связывающих белков либо не происходит, либо оно крайне незначительно [131].

Биомаркеры воспаления

Жировая ткань является источником хронического воспаления. Множество исследований показали снижение уровней маркеров воспаления, включая С-реактивный белок, при уменьшении массы тела и повышении физической активности у женщин в постменопаузе с РМЖ и без него. При уменьшении массы тела уровни TNF- α и IL-6 снижались на 4–26 и 6–50 % соответственно [131]. Для значительного снижения уровня IL-6 необходимо длительное повышение физической активности, тогда как при ее кратковременном повышении такого эффекта не наблюдается [132]. В исследовании женщин с избыточной массой тела в постменопаузе, проведенном T. You и соавт., снижение массы тела с помощью упражнений и диеты в среднем на 7 кг приводило к уменьшению концентрации IL-6, а исходные уровни IL-6 коррелировали с ИМТ [132]. Аналогичные результаты получены и в исследовании B. Pakiz и соавт. при снижении массы тела в среднем на 5,7 кг у пациенток с РМЖ в постменопаузе [133]. Таким образом, показано, что с помощью диеты и повышения физической активности возможно разорвать порочный круг из хронического воспаления, инсулинорезистентности и повышения уровней эстрогенов крови.

Заключение

Влияние ожирения на риск развития РМЖ у женщин в пре- и постменопаузе различается в зависимости от эстрогенного статуса. У пациенток в пременопаузе ожирение связано с низким риском развития эстрогенположительного РМЖ и высоким риском развития ТН РМЖ. У пациенток в постменопаузе ожирение связано с высоким риском развития эстрогенположительного РМЖ, особенно у женщин, не получавших ЗГТ, и с умеренным или низким риском развития эстрогенотрицательного РМЖ. Кроме того, установлено, что ожирение повышает риск смерти от РМЖ как в пре-, так и в постменопаузе, что связано как с биологическими факторами, так и с недолеченностью таких больных ввиду выраженной соматической патологии.

Что касается молекулярных аспектов, повышающих риск развития и ухудшающих прогноз РМЖ, то их целый комплекс. Локальная гипоксия в жировой ткани повышает секрецию лептина и VEGF и снижает

продукцию адипонектина. Высокие уровни цитокинов и лептина поддерживают хроническое воспаление. Экспансия популяции преадипоцитов приводит к повышению уровней IL-6, IL-8, CCL2, CCL5, VEGF, что еще больше нарушает продукцию цитокинов. TNF- α и IL-6 замедляют активацию рецепторов инсулина и приводят к развитию инсулинорезистентности и повышению уровней инсулина и IGF-1, стимулирующих рост опухоли. Кроме того, они стимулируют экспрессию ароматазы в фибробластах стромы молочной железы и адипоцитах, усиливают продукцию эстрогенов как в опухоли, так и в молочной железе. Изменение соотношения адипонектина и секреции провоспалительных цитокинов, IGF-1 и эстрогенов

создает благоприятное для развития опухоли микроокружение. Более того, провоспалительные и проангиогенные адипокины жировой ткани снижают противоопухолевый иммунитет, способствуя опухолевой прогрессии и отдаленному метастазированию.

Ожирение, снижение физической активности и увеличение массы тела являются факторами, ухудшающими прогноз РМЖ. Сегодня установлено, что повышение физической активности совместно с диетой позволяет снизить хроническое воспаление у пациентов с ожирением, повысить противоопухолевый иммунитет, снизить уровень эстрогенов, что, соответственно, положительно сказывается на прогнозе такого агрессивного заболевания, как РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. Obesity and overweight. World Health Organization, 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- World Cancer Research Fund (WCRF). Continuous Update Project: 2016. London: WCRF International, 2016.
- Rehman A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78.
- Protani M., Coory M., Martin J.H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–35.
- Chan D.S., Vieira A.R., Aune D. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer – systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25:1901–14.
- Kricker A., Di Sipio T., Stone J. et al. Bodyweight and other correlates of symptom-detected breast cancers in a population offered screening. *Cancer Causes Control* 2011;23:89–102.
- Sun L., Zhu Y., Qian Q. et al. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine* (2018);97:26–35.
- Kaviani A., Neishaboury M., Mohammadzadeh N. et al. Effects of obesity on presentation of breast cancer, lymph node metastasis and patient survival: A retrospective review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2225–9.
- Chen H.L., Ding A., Wang M.L. Impact of central obesity on prognostic outcome of triple negative breast cancer in Chinese women. *Springer Plus* 2016;5:594.
- Protani M., Coory M., Martin J.H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(3). DOI: 10.1007/s10549-010-0990-0
- Neuhouser M.L., Aragaki A.K., Prentice R.L. et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015;1:611–21.
- Kerlikowske K., Walker R., Miglioretti D.L. et al. Obesity, mammography use and accuracy, and advanced breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1724–33.
- Njor S.H., Von Euler-Chelpin M., Tjønneland A. et al. Body weight and sensitivity of screening mammography. *Eur J Cancer* 2016;60:93–100.
- Friedewald S.M., Rafferty E.A., Rose S.L. et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311:2499–507.
- Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B. et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151–63.
- Lehman C.D. Clinical indications: What is the evidence? *Eur J Radiol* 2012;81:S82–S84.
- Destounis S., Newell M., Pinsky R. Breast imaging and intervention in the overweight and obese patient. *Am J Roentgenol* 2011;196:296–302.
- Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856–62.
- Wanders J.O.P., Holland K., Veldhuis W.B. et al. Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:95–103.
- Conant E.F., Barlow W.E., Herschorn S.D. et al. Association of digital breast tomosynthesis vs digital mammography with cancer detection and recall rates by age and breast density. *JAMA Oncol* 2019;5:635–42.
- McCarthy A.M., Kontos D., Synnestvedt M. et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
- Ali M.A., Czene K., Hall P., Humphreys K. Association of microcalcification clusters with short-term invasive breast cancer risk and breast cancer risk factors. *Sci Rep* 2019;9:1–8.
- Okello J., Kitembo H., Bugeza S., Galukande M. Breast cancer detection using sonography in women with mammographically dense breasts. *BMC Med Imaging* 2014;14:1–8.
- Comstock C.E., Gatsonis C., Newstead G.M. et al. Comparison of abbreviated breast MRI vs digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. *JAMA* 2020;323:746–56.
- Melnikow J., Fenton J.J., Whitlock E.P. et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: A systematic review for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:268–78.
- Sree S.V., Ng E.Y., Acharya R.U., Faust O. Breast imaging: A survey. *World J Clin Oncol* 2011;2:171–8.
- Bénard F., Turcotte É. Imaging in breast cancer: Single-photon computed tomography and positron-emission tomography. *Breast Cancer Res* 2005;7:153–62.
- Lerman H., Lievshitz G., Zak O. et al. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48:201.
- Xu G., Zhao L., He Z. Performance of whole-body PET/CT for the detection of distant malignancies in various cancers: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 2012;53:1847–54.

30. Kurihara H., Shimizu C., Miyakita Y. et al. Molecular imaging using PET for breast cancer. *Breast Cancer* 2015;23:24–32.
31. Gebhart G., Lamberts L.E., Wimana Z. et al. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumabemtansine (T-DM1): The ZEPHIR trial. *Ann Oncol* 2016;27:619–24.
32. Ogden C.L., Carroll M.D., Fryar C.D., Flegal K.M. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief, no. 201. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2015.
33. White A.J., Nichols H.B., Bradshaw P.T., Sandler D.P. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer* 2015;121:3700–8.
34. Harris H.R., Willett W.C., Terry K.L., Michels K.B. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:273–8.
35. Van den Brandt P.A., Spiegelman D., Yaun S.S. et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514–27.
36. Bergstrom A., Pisani P., Tenet V. et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421–30.
37. Kawai M., Malone K.E., Tang M.T., Li C.I. Height, body mass index (BMI), BMI change, and the risk of estrogen receptorpositive, HER2-positive, and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer* 2014;120:1548–56.
38. Amadou A., Ferrari P., Muwonge R. et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:665–78.
39. John E.M., Sangaramoorthy M., Hines L.M. et al. Overall and abdominal adiposity and premenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:138–47.
40. Nagrani R., Mhatre S., Rajaraman P. et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian ethnicity. *Eur J Cancer* 2016;66:153–61.
41. Enger S.M., Ross R.K., Paganini-Hill A. et al. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:681–7.
42. Yang X.R., Chang-Claude J., Goode E.L. et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: A pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:250–63.
43. Munsell M.F., Sprague B.L., Berry D.A. et al. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev* 2014;36:114–36.
44. Robinson W.R., Tse C.K., Olshan A.F., Troester M.A. Body size across the life course and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer in black women, the Carolina Breast Cancer Study, 1993–2001. *Cancer Causes Control* 2014;25:1101–17.
45. Chen L., Cook L.S., Tang M.T. et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157:545–54.
46. Bandera E.V., Chandran U., Hong C.C. et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150:655–66.
47. Gaudet M.M., Press M.F., Haile R.W. et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:587–97.
48. Pierobon M., Frankenfeld C.L. Obesity as a risk factor for triple negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:307–14.
49. Al Jarroudi O., Abda N., Seddik Y. et al. Overweight: is it a prognostic factor in women with triple-negative breast cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:1519–23.
50. Беришвили А.И., Лактионов К.П., Тупицын Н.Н. и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы. *Злокачественные опухоли* 2012;(2):134–9. Berishvili A.I., Laktionov K.P., Tupitsyn N.N. Immediate and long-term results of treatment of patients with primary edematous-infiltrative form of breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2012;(2):134–9.
51. Schairer C., Li Y., Frawley P. et al. Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1373–84.
52. Chang S., Buzdar A.U., Hursting S.D. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol* 1998;16:3731–5.
53. Sebastiani F., Cortesi L., Sant M. et al. Increased incidence of breast cancer in postmenopausal women with high body mass index at the Modena Screening Program. *J Breast Cancer* 2016;19:283–91.
54. Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H. et al. Body mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–65.
55. Reeves G.K., Pirie K., Beral V. et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: Cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
56. Suzuki R., Rylander-Rudqvist T., Ye W. et al. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2006;119:1683–9.
57. Ahn J., Schatzkin A., Lacey J.V. et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007;167:2091–102.
58. John E.M., Sangaramoorthy M., Hines L.M. et al. Body size throughout adult life influences postmenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:128–37.
59. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
60. Rosenberg L.U., Einarsdottir K., Friman E.I. et al. Risk factors for hormone receptordefined breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2482–8.
61. Atkinson R.L., El-Zein R., Valero V. et al. Epidemiological risk factors associated with inflammatory breast cancer subtypes. *Cancer Causes Control* 2016;27:359–66.
62. Byers T., Sedjo R.L. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab* 2011;13(12):1063–72. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01464.x
63. Feigelson H.S., Caan B., Weinmann S. et al. Bariatric surgery is associated with reduced risk of breast cancer in both premenopausal and postmenopausal women. *Ann Surg* 2019. DOI: 10.1097/sla.0000000000003331
64. Eliassen A.H., Colditz G.A., Rosner B. et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296:193–201.
65. Parker E.D., Folsom A.R. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1447–52.
66. Sjostrom L., Gummesson A., Sjostrom C.D. et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): A prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10:653–62.
67. Adams T.D., Stroup A.M., Gress R.E. et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:796–802.
68. Christou N.V., Lieberman M., Sampalis F., Sampalis J.S. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:691–5.
69. Sjöström L., Gummesson A., Sjöström C.D. et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): A prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10(7):653–62. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70159-7

70. Canello R., Henegar C., Viguier N. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54(8):2277–86. DOI: 10.2337/diabetes.54.8.2277
71. Vance V., Mourtzakis M., McCargar L., Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev* 2011;12:282–94.
72. Demark-Wahnefried W., Campbell K.L., Hayes S.C. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer* 2012;118:2277–87.
73. Nichols H.B., Trentham-Dietz A., Egan K.M. et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: Associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1403–9.
74. Chlebowski R.T., Aiello E., McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128–43.
75. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38.
76. Copson E.R., Cutress R.I., Maishman T. et al. Obesity and the outcome of young breast cancer patients in the UK: the POSH study. *Ann Oncol* 2015;26:101–12.
77. Rosenberg L., Czene K., Hall P. Obesity and poor breast cancer prognosis: an illusion because of hormone replacement therapy? *Br J Cancer* 2009;100:1486–91.
78. Conroy S.M., Maskarinec G., Wilkens L.R. et al. Obesity and breast cancer survival in ethnically diverse postmenopausal women: The Multiethnic Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:565–74.
79. Lu Y., Ma H., Malone K.E. et al. Obesity and survival among black women and white women 35 to 64 years of age at diagnosis with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3358–65.
80. Dignam J.J., Wieand K., Johnson K.A. et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1467–76.
81. Sparano J.A., Wang M., Zhao F. et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer* 2012;118:5937–46.
82. Niraula S., Ocana A., Ennis M., Goodwin P.J. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:769–81.
83. Mowad R., Chu Q.D., Li B.D. et al. Does obesity have an effect on outcomes in triple-negative breast cancer? *J Surg Res* 2013;184:253–9.
84. Ademuyiwa F.O., Groman A., O'Connor T. et al. Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2011;117:4132–40.
85. Turkoz F.P., Solak M., Petekcay I. et al. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *J BUON* 2013;18:335–41.
86. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1718–25.
87. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556–65.
88. Lyman G.H. Weight-based chemotherapy dosing in obese patients with cancer: Back to the future. *J Oncol Pract* 2012;8:e62–e64.
89. Rosner G.L., Hargis J.B., Hollis D.R. et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from Cancer and Leukemia Group B Study 8541. *J Clin Oncol* 1996;14:3000–8.
90. Griggs J.J., Mangu P.B., Anderson H. et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012;30:1553–61.
91. McArdle M.A., Finucane O.M., Connaughton R.M. et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:52.
92. Prasad S., Ravindran J., Aggarwal B.B. NF kappa B and cancer: how intimate is this relationship. *Mol Cell Biochem* 2010;336:25–37.
93. Esquivel-Velazquez M., Ostoa-Saloma P., Palacios-Arreola M.I. et al. The role of cytokines in breast cancer development and progression. *J Interferon Cytokine Res* 2015;35:1–16.
94. Gilbert C.A., Slingerland J.M. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Ann Rev Med* 2013;64:45–57.
95. Picon-Ruiz M., Pan C., Drews-Elger K. et al. Interactions between adipocytes and breast cancer cells stimulate cytokine production and drive Src/Sox2/miR-302b mediated malignant progression. *Cancer Res* 2016;76:491–504.
96. Rinkenbaugh A.L., Baldwin A.S. The NF- κ B pathway and cancer stem cells. *Cells* 2016;5. PII: E15.
97. Tornatore L., Thotakura A.K., Bennett J. et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: Integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol* 2012;22:557–66.
98. Bandaru P., Rajkumar H., Nappanveetil G. The impact of obesity on immune CA response to infection and vaccine: An insight into plausible mechanisms. *Endocrinol Metab Syndr* 2013;2:113.
99. O'Shea D., Cawood T.J., O'Farrelly C., Lynch L. Natural killer cells in obesity: Impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke. *PLoS One* 2010;5:e8660.
100. Laue T., Wrann C.D., Hoffmann-Castendiek B. et al. Altered NK cell function in obese healthy humans. *BMC Obes* 2015;2:1.
101. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature* 2013;496:445–55.
102. Wagner M., Samdal Steinskog E.S., Wiig H. Adipose tissue macrophages: the inflammatory link between obesity and cancer? *Expert Opin Ther Targets* 2015;19:527–38.
103. Gabilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012;12:253–68.
104. Aalders K.C., Tryfonidis K., Senkus E., Cardoso F. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: Facts, successes, failures and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2017;53:98–110.
105. Trayhurn P., Wang B., Wood I.S. Hypoxia in adipose tissue: A basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 2008;100:227–35.
106. Angelo L.S., Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin Cancer Res* 2007;13:2825–30.
107. Vrieling A., Buck K., Kaaks R., Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:641–9.
108. Brown S.B., Hankinson S.E. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids* 2015;99:8–10.
109. Stanczyk F.Z., Mathews B.W., Sherman M.E. Relationships of sex steroid hormone levels in benign and cancerous breast tissue and blood: A critical appraisal of current science. *Steroids* 2015;99:91–102.
110. Kakugawa Y., Tada H., Kawai M. et al. Associations of obesity and physical activity with serum and intratumoral sex steroid hormone levels among postmenopausal women with breast cancer: Analysis of paired serum and tumor tissue samples. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:115–25.
111. Phipps A.I., Chlebowski R.T., Prentice R. et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:454–63.
112. Thune I., Brenn T., Lund E., Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1269–75.
113. Schmid D., Leitzmann M.F. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol* 2014;25:1293–311.
114. Lahart I.M., Metsios G.S., Nevill A.M., Carmichael A.R. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors:

- A systematic review and metaanalysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015;54:635–54.
115. Beasley J.M., Kwan M.L., Chen W.Y. et al. Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: Findings from the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:637–43.
116. Chlebowski R.T., Blackburn G.L., Thomson C.A. et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1767–76.
117. Pierce J.P., Natarajan L., Caan B.J. et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007;298:289–98.
118. Reeves M.M., Terranova C.O., Eakin E.G., Demark-Wahnefried W. Weight loss intervention trials in women with breast cancer: a systematic review. *Obes Rev* 2014;15:74968.
119. Goodwin P.J., Segal R.J., Vallis M. et al. Randomized trial of a telephone-based weight loss intervention in postmenopausal women with breast cancer receiving letrozole: The LISA trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2231–9.
120. Rock C.L., Flatt S.W., Byers T.E. et al. Results of the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) trial: A behavioral weight loss intervention in overweight or obese breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:3169–76.
121. Villarini A., Pisanis P., Traina A. et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori* 2012;98:1–18.
122. Campbell K.L., Foster-Schubert K.E., Alfano C.M. et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: Randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2314–26.
123. Rock C.L., Pande C., Flatt S.W. et al. Favorable changes in serum estrogens and other biologic factors after weight loss in breast cancer survivors who are overweight or obese. *Clin Breast Cancer* 2013;13:188–95.
124. Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K. et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* 2015;99:49–55.
125. Neilson H.K., Conroy S.M., Friedenreich C.M. The influence of energetic factors on biomarkers of postmenopausal breast cancer risk. *Curr Nutr Rep* 2014;3:22–34.
126. Ollberding N.J., Kim Y., Shvetsov Y.B. et al. Prediagnostic leptin, adiponectin, C-reactive protein, and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:188–95.
127. Niu J., Jiang L., Guo W. et al. The association between leptin level and breast cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e67349.
128. Irwin M.L., McTiernan A., Bernstein L. et al. Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2881–8.
129. Schmidt S., Monk J.M., Robinson L.E., Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: Potential effects of exercise. *Obes Rev* 2015;16:473–87.
130. Berrino F., Bellati C., Secreto G. et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: The Diet and Androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:25–33.
131. Dethlefsen C., Pedersen K.S., Hojman P. Every exercise bout matters: Linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:399–408.
132. You T., Berman D.M., Ryan A.S., Nicklas B.J. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1739–46.
133. Pakiz B., Flatt S.W., Bardwell W.A. et al. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med* 2011;18:333–41.

Вклад авторов

А.И. Беришвили: разработка концепции научной работы, написание черновика статьи;
А.Г. Кедрова: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Т.А. Греян, О.В. Зайцева: анализ научной работы.

Authors' contribution

A.I. Berishvili: development of the concept of scientific work, writing a draft article;
A.G. Kedrova: performing critical revision and adding valuable intellectual content;
T.A. Greyan, O.V. Zaitseva: analysis of scientific work.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 31.05.2022. Принята к публикации: 18.07.2022.

Article submitted: 31.05.2022. Accepted for publication: 18.07.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-52-63



МикроРНК-зависимые механизмы резистентности клеток рака молочной железы к таксанам

В.С. Аполлонова, Е.И. Сидина, Е.В. Ткаченко, А.В. Малек*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68***Контакты:** Анастасия Валерьевна Малек anastasia@malek.com.ru

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в статистике онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. Схемы полихимиотерапии, включающие препараты группы таксанов, являются важным компонентом комплексной терапии РМЖ. Существующие алгоритмы применения таксаносодержащих режимов химиотерапии не всегда обеспечивают желаемый эффект. Это указывает на необходимость поиска новых прогностических факторов и разработки методов модификации ответа клеток РМЖ на стандартные схемы терапии. МикроРНК, короткие молекулы РНК, формирующие систему регуляции белкового синтеза, рассматриваются как перспективные маркеры и потенциальные модуляторы чувствительности клеток РМЖ к таксанам.

В обзоре кратко описаны молекулярные механизмы цитостатического эффекта таксанов и механизмы резистентности клеток к нарушению процесса деполимеризации микротрубочек, проведен анализ современных экспериментальных и описательных исследований роли молекул микроРНК в регуляции этих механизмов, дана оценка перспектив разработки методов прогнозирования и оптимизации цитостатического эффекта таксанов на основе анализа или модификации состава внутриклеточных микроРНК.

Ключевые слова: микроРНК, таксаны, паклитаксел, тубулин, микротрубочки, «микроРНК-мимик», «микроРНК-ловушка»**Для цитирования:** Аполлонова В.С., Сидина Е.И., Ткаченко Е.В., Малек А.В. МикроРНК-зависимые механизмы резистентности клеток рака молочной железы к таксанам. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):62–63. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-52-63

MicroRNA-dependent mechanisms of taxane resistance in breast cancer

V.S. Apollonova, E.I. Sidina, E.V. Tkachenko, A.V. Malek*N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia***Contacts:** Anastasiya Valeryevna Malek anastasia@malek.com.ru

Breast cancer (BC) has a leading position in the statistics of oncological morbidity and mortality among women. Taxan-based polychemotherapy regimens are an essential component of the complex therapy of the BC. However, currently used algorithms of taxan-based regimens application do not always provide with desire effect. It indicates the need to identify new prognostic markers and to develop new approaches to modify response of BC cells to standard therapeutic regimens. MicroRNAs, small RNA molecules regulating protein synthesis, are considered as promising markers and potential modulators of the BC cells sensitivity to taxanes.

The review includes a brief summary of the molecular mechanisms of action of the taxanes and the mechanism BC resistance to the process of microtubules depolymerization, provides with analysis of recent experimental and observational studies of the role of microRNAs in control of these mechanisms, and evaluates prospects for the development of new approaches to predict and to improve the cytostatic effects of taxanes through the analysis and modification of cellular microRNAs.

Keywords: microRNA, taxane, paclitaxel, tubulin, microtubules, miRNA mimic, anti-miRs**For citation:** Apollonova V.S., Sidina E.I., Tkachenko E.V., Malek A.V. MicroRNA-dependent mechanisms of taxane resistance in breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022; 18(3):52–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-52-63

Введение. Обоснование необходимости поиска маркеров чувствительности клеток рака молочной железы к паклитакселу

Согласно данным международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), в течение 2020 г. диагноз рака молочной железы (РМЖ) был установлен 2,26 млн раз, таким образом, данная нозология оказалась самым частым онкологическим заболеванием на планете [1]. Несмотря на разработку и внедрение новых технологий диагностики и методов системной терапии РМЖ, смертность, обусловленная этим заболеванием, остается значимой социальной проблемой в странах с различным уровнем развития медицинской помощи. Одной из основных проблем на пути правильного выбора и эффективного применения средств системной терапии РМЖ является гетерогенность заболевания [2]. При этом обсуждается разнообразие гистопатологических вариантов клеток опухоли, а также их степени дифференцировки, профилей экспрессии ряда рецепторов, регулирующих скорость деления (эстрогеновые (ER), прогестероновые (PR), HER2-рецепторы), белковых маркеров пролиферативной активности (Ki-67, Survivin, NGAL) и маркеров метастатического потенциала (MMP-9, SK1, DcR3, COX2, EZH2). Генетические и эпигенетические особенности также вносят вклад в биологическое разнообразие РМЖ. Ситуация осложняется феноменом гетерогенности клеточных популяций в рамках одной опухоли [3]. Оценка иммуногистохимических и ряда молекулярно-биологических характеристик опухолей лежит в основе выбора тактики системной терапии [4]. Но «одинаковые», по данным принятых классификаций, опухоли нередко по-разному отвечают на предписанные клиническими рекомендациями схемы терапии. Это указывает на наличие дополнительных, пока неизвестных, факторов, определяющих эффективность терапии. Активность поиска новых молекулярных маркеров отражает длинный перечень новых классификаций РМЖ: PAM50 [5], EndoPredict [6], OncoType DX, Breast Cancer Index [7], Breast Recurrence Score, Prosigna, MammaPrint, IHC4+C и др. Но эффективность новых подходов пока неочевидна, так как прогнозы, основанные на результатах различных классификаторов, иногда оказываются противоречивыми [8, 9]. Кроме того, перечисленные решения позволяют оценить риск прогрессирования заболевания, но не помогают в выборе максимально эффективного режима системной терапии.

Клинические рекомендации, представленные Ассоциацией онкологов России или, например, аналогичной американской организацией (American Society of Clinical Oncology, ASCO), предполагают назначение неоадьювантной системной терапии на основании гистологической верификации диагноза, оценки стадии заболевания по системе TNM и иммуногистохи-

мического анализа экспрессии рецепторов половых гормонов, эпидермального фактора роста HER2, индекса пролиферативной активности Ki-67 [4, 10]. Стандарты назначения адьювантной терапии РМЖ в дополнение к перечисленным параметрам предполагают анализ ряда дополнительных факторов (эффект проведенной неоадьювантной терапии, состояние регионарных лимфатических узлов, менопаузальный статус и др.) [11–13]. В целом современные алгоритмы выбора стратегии системной терапии РМЖ позволяют выделить группы пациенток, для которых рекомендовано назначение либо гормональной терапии, либо химиотерапии, либо сочетания этих подходов с анти-HER2 терапией. В случае наличия показаний к проведению химиотерапии клинические рекомендации предполагают возможность использования широкого спектра цитостатических препаратов и их сочетаний. Например, стандарты назначения адьювантной химиотерапии пациенткам с тройным негативным фенотипом РМЖ (отрицательные ER, PR и HER2-рецепторы) предлагают несколько вариантов сочетания препаратов с ДНК-алкилирующим механизмом действия (циклофосфамид), антрациклиновых антибиотиков (доксорубин, эпирубин) и таксанов (паклитаксел, доцетаксел) без четкого определения принципов выбора той или иной схемы [10]. Стандартной схемой является проведение 4 циклов АС (сочетание доксорубина и циклофосфамида), которые дополняются или не дополняются препаратом из группы таксанов (4 цикла 1 раз в 21 день или 12 еженедельных введений). Пациенткам, получившим неоадьювантную химиотерапию антрациклинами и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли может быть назначен капецитабин (препарат из группы фторпиримидинов). При противопоказаниях к назначению антрациклинов и родственных соединений или таксанов возможно назначение схемы CMF (циклофосфамид, метотрексат (антиметаболит) и фторурацил (группа фторпиримидинов)). Таким образом, клинические рекомендации предполагают назначение таксанов после проведения терапии антрациклинами, но научного обоснования эта последовательность не имеет. Можно предположить, что эффект терапии опухолей, чувствительных к таксанам, мог бы быть более выраженным в случае применения этих препаратов первыми. Недавнее масштабное клиническое исследование с целью сравнения схем с разной последовательностью введения антрациклинов и таксанов не выявило четкой разницы [14]. С учетом ранее упомянутого разнообразия РМЖ трудно предполагать идентичный эффект препаратов столь разного механизма действия во всех случаях, включенных в исследование. Эти сомнения основаны на результатах ряда экспериментальных исследований. Например, в условиях *in vitro* [15] и *in vivo* [16] было показано, что паклитаксел оказывает существенно

различный цитостатический эффект на клетки разных линий РМЖ. Неинформативные результаты клинического исследования [14], вероятно, явились следствием качественной рандомизации пациенток: группы сравнения включали сопоставимое число участников с опухолями, более или менее чувствительными к антрациклинам и таксанам.

С учетом данных научной литературы можно предполагать, что чувствительность клеток РМЖ к цитостатическим препаратам различного механизма действия может различаться. Прогнозирование эффекта воздействия того или иного цитостатика может служить основанием для выбора той или иной, равно допустимой клиническими рекомендациями, схемы химиотерапии. Но в современной клинической практике нет маркеров или методов прогнозирования ответа клеток РМЖ на воздействие определенных цитостатиков или групп препаратов со сходным механизмом действия.

Задачей данного обзора являлись анализ данных о роли микроРНК в формировании исходной или приобретенной резистентности клеток РМЖ к таксанам и оценка перспектив разработки и внедрения в практику новых методов прогнозирования и/или модификации чувствительности РМЖ к препаратам данной группы.

Тубулин, микротрубочки и история создания препаратов таксанового ряда

Микротрубочки (МТ) являются важнейшим компонентом цитоскелета и выполняют множество важных клеточных функций, таких как движение, поддержание формы клетки, внутриклеточный транспорт и формирование веретена деления в процессе митоза или мейоза. МТ образуются путем полимеризации

гетеродимеров α - и β -тубулина. Полимеризация и деполимеризация димеров тубулина – динамический и тонко регулируемый процесс, в котором участвуют десятки белковых молекул, и его нарушение сопряжено с тяжелыми или фатальными нарушениями жизненно важных клеточных функций [17]. Изменение динамики полимеризации/деполимеризации МТ, ведущее к блокаде митоза и клеточной гибели, лежит в основе механизма действия ряда противоопухолевых препаратов. Эта группа цитостатических препаратов (microtubule-targeting agents, MTAs) включает вещества, препятствующие полимеризации димеров тубулина и формированию МТ (колхицин, винкаалкалоиды, эрибулин, нокодазол), и вещества, препятствующие деполимеризации и стабилизирующие МТ, к которым относятся таксаны [18]. На рис. 1 схематически представлены отдельные препараты этой группы.

Так, молекула таксана взаимодействует со специфическим участком молекулы β -тубулина на внутренней поверхности МТ [19], и это взаимодействие блокирует процесс ее деполимеризации, т. е. стабилизирует молекулу полимера, что приводит к нарушению работы веретена деления и остановке митоза. Эффект натурального препарата, полученного из коры тихоокеанского тиса, был описан в 1966 г., химическая структура вещества была описана в 1971 г. [20], а лечебный препарат был зарегистрирован в США в 1992 г. и предназначался для терапии рака яичников. Полусинтетический аналог паклитаксела, доцетаксел, был введен в клиническую практику в 1996 г. Со времен введения таксанов в практику показания к применению препаратов этой группы постоянно расширялись [21], и приобретала актуальность проблема резистентности. Оба препарата, паклитаксел и доцетаксел, имеют высокую тропность к белкам семейства АВС-переносчиков, особенно

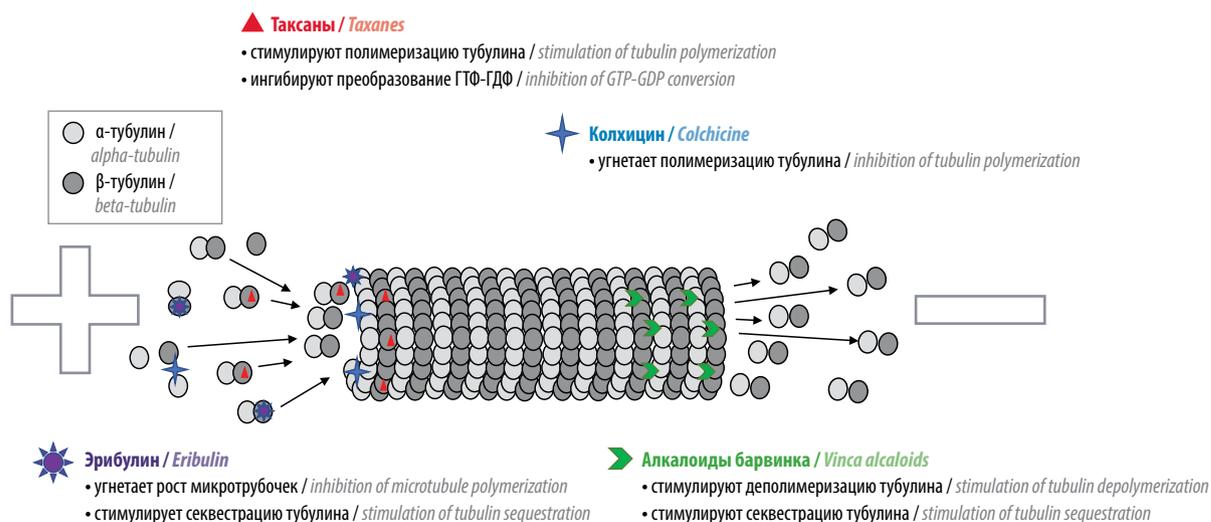


Рис. 1. Механизмы действия цитостатических препаратов, мишенью которых являются микротрубочки

Fig. 1. Mechanisms of action of the cytotoxic drugs that target microtubules

к Р-гликопротеину (Pgp), которые обеспечивают их быстрое выведение из клетки и развитие резистентности [22]. Активные исследования привели к разработке ряда новых таксанов с измененной химической структурой [23]. Например, удачная модификация структуры путем добавления метокси-группы (-O-CH₃) к атомам углерода в позициях C7 и C10 позволила существенно снизить энергию взаимодействия этой молекулы с ABC-переносчиками, сохранив ее тропность к тубулину. Новый препарат TXD258 под торговой маркой Cabazitaxel (Jevtana) в настоящее время рекомендован для терапии рака предстательной железы, его эффективность при HER2(-)-метастатическом РМЖ оценивается в рамках клинических испытаний (NCT03048942).

К сожалению, повышенная активность мембранных переносчиков является не единственным механизмом резистентности к таксанам. За последние годы диапазон известных и потенциальных механизмов устойчивости клеток к действию таксанов существенно расширился, динамика накопления знаний в этой области отразилась в ряде обзорных публикаций [15, 24–27].

Молекулярные механизмы резистентности к таксанам

В целом феномен устойчивости (или низкой чувствительности) опухолевых клеток к действию таксанов может быть опосредован различными механизмами, которые условно делятся на 2 группы: 1) механизмы резистентности к действию цитостатиков вообще, включая таксаны; 2) специфические механизмы резистентности к таксанам. К 1-й группе относятся такие особенности клеток, как высокая скорость выведения цитостатиков из клетки, опосредованная, например, белками – членами семейства ABC-переносчиков; повышенная концентрация или активность цитоплазматических ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты; изменения системы регуляции апоптоза вследствие нарушений функционального баланса про- и антиапоптотических регуляторных белков. К 2-й группе можно отнести особенности структуры или активности (концентрации) молекул, участвующих в работе МТ (tubulins isoforms, MAP2, MAP4, Tau, STOP, Mip-90, TBCC, statmin, CLIP-170 и др.). Среди этих белков тубулин является основным компонентом МТ, изменения структуры которого могут непосредственно влиять на эффективность взаимодействия с таксанами и, соответственно, определять интенсивность цитостатического эффекта этих препаратов. Так, например, активация экспрессии в клетках опухоли специфической формы β-тубулина (TUBB3), обычно представленной в нейронах и имеющей низкое сродство к молекуле таксанов, снижает эффективность взаимодействия МТ с таксанами и, соответственно,

эффективность терапии РМЖ [28]. Остальные из перечисленных выше белковых молекул участвуют в регуляции процесса полимеризации/деполимеризации, стабилизации структуры МТ или обеспечении взаимодействия МТ и других компонентов цитоскелета. Следует учитывать условность предложенной классификации, так как, например, активация апоптоза или блокада митотической активности могут быть следствием критических нарушений процесса деполимеризации МТ и работы веретена деления, но реализация этих событий будет опосредована молекулярными механизмами контроля клеточной гибели и деления. Вне зависимости от механизма реализации резистентность клеток опухоли к таксанам может быть исходной (intrinsic drug resistance), т. е. являться характерным свойством клеток до начала/вне зависимости от действия препарата, или может развиваться в процессе терапии в результате адаптации клеток к действию препарата (enquired drug resistance).

Можно предполагать, что эти особенности имеют как нозологическую, так и индивидуальную специфику, что определяет возможность разработки методов прогнозирования эффекта таксаносодержащей терапии. Например, сравнительный анализ экспрессионного профиля 50 парных образцов ткани РМЖ, полученных до и после терапии паклитакселом, позволил идентифицировать характерные для этой нозологии и взаимосвязанные изменения активности/концентрации ряда транскрипционных факторов (FOXA2, NFE2L2), внутриклеточных регуляторных молекул (CXCL2, PTGS2, ATF3) и микроРНК (miR-508-3p, miR-584) [29]. Очевидно, что перечисленные молекулы, включая микроРНК, могут участвовать в реакции клеток на токсическое воздействие таксанов и в формировании резистентности [30].

Участие микроРНК в регуляции чувствительности клеток к таксанам

МикроРНК – это класс молекул, регулирующих структурную целостность и функциональную активность информационных (матричных) РНК в цитоплазме. Эти молекулы обеспечивают специфический контроль белкового синтеза, который определяет многие, если не все, биологические характеристики клетки [31]. Поэтому микроРНК играют важную роль в формировании ответа опухолевых клеток на воздействие цитостатических препаратов, включая механизмы исходной или адаптивной резистентности [32]. В 2013 г. группой китайских авторов была предложена концепция микроРНК-опосредованной регуляции чувствительности клеток к таксанам; она предполагала схематичное разделение регуляторных эффектов, влияющих на структуру/динамику МТ (1), трансмембранный транспорт (2), клеточный цикл (3), апоптоз (4) и, косвенно, на процесс эпителиомезенхимальной трансформации [33].

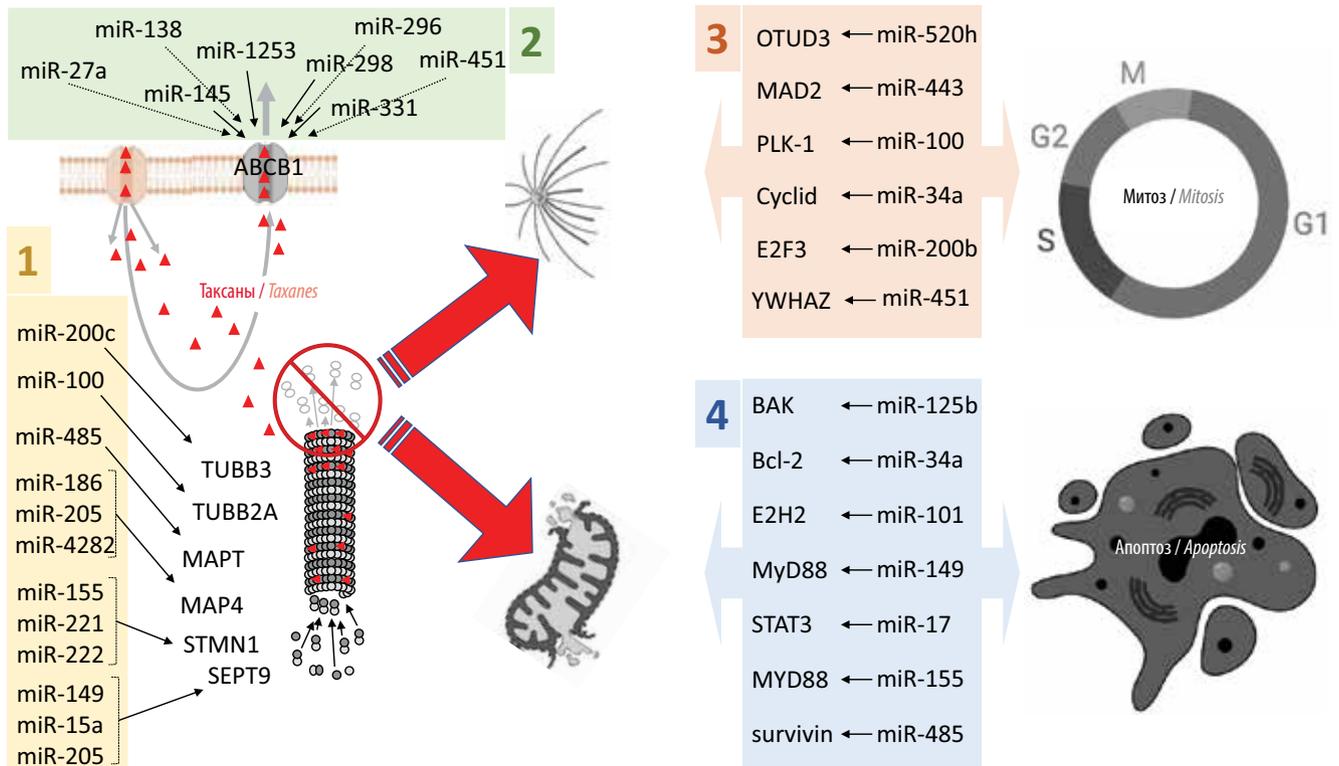


Рис. 2. Схема механизмов влияния микроРНК на эффект таксанов, включая участие в регуляции структуры/динамики микротрубочек (1) [15, 17, 27, 28, 32, 34, 35], трансмембранного транспорта (2) [36], клеточного цикла (3) и апоптоза (4) [33]

Fig. 2. The scheme of mechanisms of action of miRNAs on the effect of taxanes, including participation in the regulation of microtubule structure/dynamics (1) [15, 17, 27, 28, 32, 34, 35], transmembrane transport (2) [36], cell cycle (3) and apoptosis (4) [33]

Результаты сотен исследований, опубликованных за прошедшие годы, существенно дополнили, но не изменили принципиально эту концепцию, схематично представленную на рис. 2.

Представленная на рис. 2 схема отражает существующие регуляторные связи, но не их эффект, который определяется тем, как изменяется экспрессия/концентрация/функциональная активность специфических молекул микроРНК. С точки зрения перспектив разработки диагностических или терапевтических решений напрашивается механистичное разделение всех микроРНК-опосредованных эффектов на 2 варианта: угнетение (–) или активация (+) синтеза и, соответственно, внутриклеточной концентрации и суммарной активности белков, определяющих терапевтический эффект таксанов. Так, при разработке диагностических/прогностических технологий рост концентрации микроРНК, угнетающих синтез белков – «стабилизаторов» МТ (синергистов таксанов), можно будет ассоциировать со снижением чувствительности к таксанам, а рост концентрации микроРНК, угнетающих синтез белков – «дестабилизаторов» МТ (антагонистов таксанов), можно будет ассоциировать с повышением чувствительности. Снижение концентрации молекул микроРНК в опухолевых клетках может приводить к увеличению концентрации регулируемых ими бел-

ков. В том случае, если это белки – синергисты таксанов, снижение концентрации регуляторных микроРНК может потенцировать эффект препарата и вызывать повышенную чувствительность. В случае, если это белки-антагонисты таксанов, низкая концентрация регуляторных микроРНК не будет ингибировать синтез белка и чувствительность клеток к препарату снизится. Принципиальная схема такой классификации представлена на рис. 3а.

В принципе, такой подход применим для оценки прогностического значения микроРНК, регуляторными мишенями которых являются белки, вовлеченные в процессы трансмембранного транспорта, клеточного цикла, и апоптоза. Представленная на рисунке модель предельно упрощена и механистична, но она предлагает алгоритм формирования прогностических панелей и разработки технологий микроРНК-опосредованной терапевтической модификации эффекта таксанов. Например, можно ожидать терапевтического эффекта от молекул – аналогов микроРНК (sense, или «микроРНК-мимик»), ингибирующих синтез белков – антагонистов таксанов, или от молекул, комплементарных таким микроРНК, которые контролируют синтез белков – синергистов таксанов (anti-sense, или «микроРНК-ловушка») (рис. 3б). Это идеальная схема, на практике молекулярный механизм действия

результаты работ разных групп совпадают или данные по отдельным молекулам микроРНК подтверждаются в независимых исследованиях. Такая ситуация отражает отсутствие концептуального понимания роли микроРНК в реакции клеток РМЖ на действие таксанов и указывает на необходимость дальнейших исследований.

Проведя анализ представленных публикаций, мы выбрали те исследования, авторы которых не ограничились описанием экспрессионных изменений для отдельных молекул, ассоциированных с эффектом таксанов, но определили регуляторные мишени, исследовали биологические эффекты и/или провели эксперименты с целью модификации внутриклеточного состава исследуемых молекул микроРНК (см. таблицу). Более того, представленные результаты были в большинстве случаев получены на нескольких клеточных линиях и/или коллекциях образцов тканей РМЖ.

В большинстве случаев мишенями микроРНК были белки, участвующие в контроле программируемой клеточной гибели или деления, т. е. клеточных процессов, не связанных непосредственно с работой МТ. В большинстве работ было описано снижение концентрации/активности исследуемых микроРНК в клетках РМЖ, активация синтеза регуляторных мишеней (STAT3, IKBKB, YWHAZ, MyD88, TP53INP1, survivin, MRP1, BCL2, P53, Bcl-2, Bak, HOXD9/Snail) и, как следствие, развитие резистентности к действию таксанов. Участие цитоплазматических сигнальных молекул STAT3 [41, 42] и MyD88 [49, 50] (передающих сигналы от рецепторов IL (interleukins) и TLR (toll-like receptors) соответственно) в ходе активации апоптоза

изучалось разными группами. Причем в независимых исследованиях было показано, что синтез этих белков активировался в результате ослабления «контроля» со стороны молекул микроРНК. В этих случаях введение в клетки РМЖ искусственных аналогов таких микроРНК (sense/«микроРНК-мимик») восстанавливало (или могло восстанавливать) чувствительность клеток к таксанам. Реже наблюдалась обратная ситуация: концентрация/активность микроРНК росла, синтез регулируемых белков (Bak1, OTUD3, TP53INP1) угнетался, что приводило к снижению чувствительности к таксанам [44, 46, 51]. В таких случаях потенциальный терапевтический эффект можно ожидать от комплементарных молекул (antisense/«микроРНК-ловушка»), блокирующих действие микроРНК. В тех случаях, когда регуляторными мишенями микроРНК являлись ключевые молекулы сигнальных каскадов регуляции пролиферативной активности (VEGFA, FGF2, NRAS), рост концентрации таких микроРНК (miR-205, miR-22) закономерно угнетал белковый синтез, тормозил деление клеток и потенцировал эффект таксанов. Синтетические аналоги таких молекул (sense/«микроРНК-мимик») обладали терапевтическим потенциалом. В 2 работах был исследован эффект микроРНК-зависимой активации синтеза специфических вариантов белка тубулина, которые «хуже» взаимодействуют с таксанами. Логичным следствием такой активации было развитие резистентности [34, 47]; но этот непосредственный эффект микроРНК (miR-200c, miR-100) был показан лишь на 1 клеточной линии MCF7.

В целом представленные данные формируют картину разностороннего и значимого влияния молекул

Примеры участия молекул микроРНК в регуляции ответа клеток рака молочной железы на воздействие таксанов
Examples of the involvement of miRNA molecules in the regulation of the response of breast cancer cells to taxanes

Микро-РНК miRNA	Объект исследования Object	Молекула-мишень Target	Внутриклеточные изменения Molecular changes	РМЖ-ассоциированные экспрессионные изменения и их эффект Expression pattern and effect	Терапевтический потенциал Therapeutic potential	Ссылка References
miR-124	BT474, SKBR3, MCF7	MCT1	Транспорт Transport	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[40]
miR-124	BCT (10)	STAT3	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[41]
miR-17	MCF7, MDA231	STAT3	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[42]
miR-16	MDA231, MCF7, BCT (43)	IKBKB	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[43]
miR-125b	MDA231, MDA435	Bak1	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Antisense	[44]
miR-451	MCF7, SKBR3, BCT (104)	YWHAZ	Деление Cell division	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[45]

Окончание таблицы
End of the table

Микро-РНК miRNA	Объект исследования Object	Молекула-мишень Target	Внутриклеточные изменения Molecular changes	РМЖ-ассоциированные экспрессионные изменения и их эффект Expression pattern and effect	Терапевтический потенциал Therapeutic potential	Ссылка References
miR-520h	MCF7, ВСТ (157)	OTUD3	Деление Cell division	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Antisense	[46]
miR-200c	MCF7	TUBB3	Микротрубочки Microtubules	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[47]
miR-100	MCF7	TUBB2A	Микротрубочки Microtubules	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[34]
miR-24	MCF7, ВСТ (40)	ABC9	Транспорт Transport	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[48]
miR-149	MDA-231	MyD88	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[49]
miR-155-3p	ВСТ (10)	MyD88	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[50]
miR-155-5p	MCF7, MDA231, ВСТ (40)	TP53INP1	Деление Cell division	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Antisense	[51]
miR-485	MDA231, MDA468, MCF7	Survivin	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[52]
miR-7	MCF7, MDA231, ВСТ (60)	MRP1, BCL2	Транспорт Transport	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Sense	[53]
miR-424	MDA231	P53, Bcl2, Bax	Апоптоз Apoptosis	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[54]
miR-621	MCF7, MDA231, ZR-75-1 CBТ (50)	FBXO11	Апоптоз Apoptosis	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Sense	[55]
miR-205	MCF7, ВСТ (30)	VEGFA, FGF2	Деление Cell division	↑ (резистентность) ↑ (resistance)	Sense	[56]
miR-205	BT549, MDA468, MDA453, MDA231, MCF10A, ВСТ (100)	HOXD9-Snail1	Деление Cell division	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[57]
miR-22	MCF7, MDM231, ВСТ (40)	NRAS	Деление Cell division	↑ (чувствительность) ↑ (sensitivity)	Sense	[51]
miR-27b	BCap37, MCF7, MDM231	CBLB, GRB2	Метаболические Metabolic	↓ (резистентность) ↓ (resistance)	Sense	[58]

Примечание. ВСТ (breast cancer tissue) – образцы ткани РМЖ, число образцов обозначено в скобках; ↑↓ – наблюдавшиеся изменения экспрессии молекул микроРНК, в скобках указан эффект этих изменений; sense («микроРНК-мимик»)/antisense («микроРНК-ловушка») – структура молекул, обладающих терапевтическим потенциалом.

Note. ВСТ (breast cancer tissue) – breast tissue samples, the number of samples is indicated in brackets; ↑↓ – changes in the expression of miRNA molecules, the effect of these changes is indicated in brackets; sense (mimic)/antisense (antimiR) structure of molecules with therapeutic potential.

микроРНК на формирование резистентности клеток РМЖ к действию таксанов, но картина имеет «мозаичный» характер и пока не складывается в стройную концепцию.

Перспективы клинического применения микроРНК

Накопленные результаты экспериментальных исследований имеют потенциал практической реализации в 2 вариантах. Во-первых, оценка экспрессионного статуса молекул, участвующих в реакции клеток РМЖ на действие таксанов, может служить основой для прогноза эффекта планируемой терапии с целью оптимизации (персонализации) ее режима. Основным препятствием на пути разработки методов прогноза эффекта терапии на основе анализа микроРНК является проблема нормализации экспрессионных данных. В цитируемых исследованиях (см. таблицу) представлены результаты сравнения групп пациентов или групп образцов РМЖ и неизменной ткани молочной железы. Эти данные имеют очевидное фундаментальное значение, но их трудно использовать при интерпретации результатов анализа одной или даже нескольких молекул в материале (биопсийном или операционном) конкретной пациентки. Решением этой проблемы является формирование так называемых прогностических панелей микроРНК и разработка алгоритмов анализа соотношений экспрессионных изменений/концентрации многих молекул, регулирующих чувствительность клеток опухоли к таксанам. Например, одновременный (параллельный) анализ молекул, представленных в таблице, в большой коллекции образцов РМЖ с разным эффектом терапии паклитакселом, возможно, позволил бы определить профили экспрессии микроРНК, характерные для чувствительных и резистентных опухолей. Результаты анализа таких микроРНК-панелей имели бы больше шансов на эффективную экстраполяцию на результаты персональных исследований и применение в клинической практике. В современной научной литературе нам не удалось найти примеров разработки таких прогностических микроРНК-панелей.

Другим вариантом практического применения фундаментальных знаний о роли микроРНК в реакции клеток РМЖ на воздействие таксанов является разработка методов модификации этой реакции с помощью терапевтических молекул: синтетических аналогов микроРНК (sense, или «микроРНК-мимиков») или молекул РНК с комплементарной последовательностью (antisense, или «микроРНК-ловушек»), способных связывать и инактивировать соответствующие молекулы микроРНК. Эта экспериментальная терапевтическая стратегия была реализована в ряде исследований. Например, сочетанный эффект доцетаксела и молекулы-«ловушки» (antisense) miR-21 был протес-

тирован в одной из первых работ [59]. Молекула miR-21 была выбрана в качестве мишени для связывания «микроРНК-ловушкой», потому что ее активная экспрессия в клетках трижды негативного РМЖ ассоциирована с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. Но авторами исследования не обсуждалась возможность терапевтического синергизма доцетаксела и anti-miR-21. Не просто сочетание, а именно синергичный цитостатический эффект паклитаксела и miR-34a был показан в ряде исследований. Первые результаты были получены на моделях рака предстательной железы [60] и рака шейки матки [61]. В первом случае авторами был предложен механизм наблюдаемого синергизма: miR-34a-зависимая активация сигнальной цепочки JAG1/Notch1. В контексте РМЖ комплексы «паклитаксел + miR-34a» были сформированы с помощью наночастиц, стабилизированных альбумином [62], или комплексных липополимерных наночастиц [63]. Обе работы были сфокусированы на создании и оценке фармакологических характеристик наночастиц в условиях *in vivo* экспериментов, механизмы синергичного действия компонентов терапевтической смеси не изучались. Гипотеза авторов ранее цитированной работы [37] о синергичном эффекте паклитаксела и miR-124 была основана на данных ряда ранее опубликованных исследований. Полученные результаты *in vivo* экспериментов вполне подтвердили эту гипотезу, но не добавили ничего нового к пониманию природы этого феномена. Молекулярные механизмы терапевтического синергизма микроРНК и таксанов были исследованы в других работах с использованием *in vitro* моделей РМЖ. Например, было показано, что miR-424 оказывает комплексное действие на клетки РМЖ, изменяя активность факторов регуляции апоптоза (P53, Caspase-3, Bcl-2, Bax), поверхностных рецепторов (PD-L1) и цитоплазматических сигнальных каскадов (PTEN/PI3K/AKT/mTOR), и это действие потенцирует эффект таксела в клетках MDA-MB-321 [54]. Дизайн другого исследования был основан на ранее описанном феномене активации экспрессии антиапоптотического фактора Survivin в клетках HER2(+)/HER(+) РМЖ [64]. В ранних работах S. Wang и соавт. было показано, что активация синтеза белка Survivin в клетках РМЖ осуществляется через регуляторный каскад PI3K/AKT/mTOR, а клинически значимым результатом является формирование резистентности к паклитакселу [65]. Позднее авторы исследования показали коррекцию эффекта этой регуляторной цепочки и ингибирования синтеза белка Survivin с помощью miR-542-3p [64]. В серии *in vitro* и *in vivo* экспериментов авторы этой работы показали терапевтическую эффективность одновременного применения паклитаксела и синтетического аналога miR-542-3p («микроРНК-мимик»). В рамках *in vivo* эксперимента паклитаксел вводился интраперитонеально,

а комплекс miR-542-3p и JetPEI инъецировали непосредственно в ткань ксенографтной опухоли.

Заключение

В целом результаты современных исследований указывают на возможность повышения противоопухолевого эффекта таксанов с помощью терапевтических микроРНК. Очевидный прогресс достигнут как

в исследованиях молекулярных механизмов синергического терапевтического эффекта таксанов и микроРНК, так и в разработках технологий создания комплексных лекарственных субстанций. Дальнейшие работы могут открыть перспективы решения проблемы резистентности РМЖ к таксанам и, следовательно, расширить показания и повысить эффективность применения этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021;149(4):778–89. DOI: 10.1002/ijc.33588
2. Turashvili G., Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med* 2017;4:227. DOI: 10.3389/fmed.2017.00227
3. Stephens P.J., Tarpey P.S., Davies H. et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature* 2012;486(7403):400–4. DOI: 10.1038/nature11017
4. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1485–505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399
5. Pu M., Messer K., Davies S.R. et al. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179(1):197–206. DOI: 10.1007/s10549-019-05446-y
6. Almstedt K., Mendoza S., Otto M. et al. EndoPredict® in early hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020;182(1):137–46. DOI: 10.1007/s10549-020-05688-1
7. Buus R., Sestak I., Kronenwett R. et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2021;39(2):126–35. DOI: 10.1200/JCO.20.00853
8. Nicolini A., Ferrari P., Duffy M.J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Oncol Biol* 2018;52(Pt 1):56–73. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.08.010
9. Abdelhakam D.A., Hanna H., Nassar A. Oncotype DX and Prosigna in breast cancer patients: A comparison study. *Cancer Treat Res Commun* 2021;26:100306. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100306
10. Рак молочной железы: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. Breast Cancer: Clinical Guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. (In Russ.)
11. Denduluri N., Somerfield M.R., Chavez-MacGregor M. et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(6):685–93. DOI: 10.1200/JCO.20.02510
12. Krop I., Ismaila N., Andre F. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2838–47. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0472
13. Semiglazov V.F., Dzhelalova M.A. Adjuvant and neoadjuvant therapy of ER+/HER2– breast cancer. *Med Alpha* 2021;1(31):7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-31-7-12
14. Zaheed M., Wilcken N., Willson M.L. et al. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2(2):CD012873. DOI: 10.1002/14651858.CD012873.pub2
15. McGrogan B.T., Gilmartin B., Carney D.N., McCann A. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008;1785(2):96–132. DOI: 10.1016/j.bbcan.2007.10.004
16. Nakayama S., Torikoshi Y., Takahashi T. et al. Prediction of paclitaxel sensitivity by CDK1 and CDK2 activity in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2009;11(1):R12. DOI: 10.1186/bcr2231
17. Binarová P., Tuszyński J. Tubulin: Structure, functions and roles in disease. *Cells* 2019;8(10):1294. DOI: 10.3390/cells8101294
18. Karahalil B., Yardım-Akaydin S., Nacak Baytas S. An overview of microtubule targeting agents for cancer therapy. *Arh Hig Rada Toksikol* 2019;70(3):160–72. DOI: 10.2478/aiht-2019-70-3258
19. Kellogg E.H., Hejab N.M.A., Howes S. et al. Insights into the distinct mechanisms of action of taxane and non-taxane microtubule stabilizers from Cryo-EM structures. *J Mol Biol* 2017;429(5):633–46. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.01.001
20. Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E. et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93(9):2325–7. DOI: 10.1021/ja00738a045
21. Ojima I., Lichtenthal B., Lee S. et al. Taxane anticancer agents: a patent perspective. *Expert Opin Ther Pat* 2016;26(1):1–20. DOI: 10.1517/13543776.2016.1111872
22. Goda K., Bacsó Z., Szabó G. Multidrug resistance through the spectacle of P-glycoprotein. *Curr Cancer Drug Targets* 2009;9(3):281–97. DOI: 10.2174/156800909788166493
23. Bissery M.C. Preclinical evaluation of new taxoids. *Curr Pharm Des* 2001;7(13):1251–7. DOI: 10.2174/1381612013397465
24. Orr G.A., Verdier-Pinard P., McDaid H., Horwitz S.B. Mechanisms of taxol resistance related to microtubules. *Oncogene* 2003;22(47):7280–95. DOI: 10.1038/sj.onc.1206934
25. Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. *Nat Rev Cancer* 2010;10(3):194–204. DOI: 10.1038/nrc2803
26. Abu Samaan T.M., Samec M., Liskova A. et al. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. *Biomolecules* 2019;9(12):789. DOI: 10.3390/biom9120789
27. Maloney S.M., Hoover C.A., Morejon-Lasso L.V., Prosperi J.R. Mechanisms of taxane resistance. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3323. DOI: 10.3390/cancers12113323
28. Lebok P., Öztürk M., Heilenkötter U. et al. High levels of class III β -tubulin expression are associated with aggressive tumor features in breast cancer. *Oncol Lett* 2016;11(3):1987–94. DOI: 10.3892/ol.2016.4206
29. Wu J., Zhang Y., Li M. Identification of genes and miRNAs in paclitaxel treatment for breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 2021;37(1):65–71. DOI: 10.1080/09513590.2020.1822801
30. Chen D., Bao C., Zhao F. et al. Exploring specific miRNA-mRNA axes with relationship to taxanes-resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2020;10:1397. DOI: 10.3389/fonc.2020.01397
31. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1202–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034
32. Si W., Shen J., Zheng H., Fan W. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):25. DOI: 10.1186/s13148-018-0587-8

33. Cui S., Wang R., Chen L. MicroRNAs: key players of taxane resistance and their therapeutic potential in human cancers. *J Cell Mol Med* 2013;17(10):1207–17. DOI: 10.1111/jcmm.12131
34. Lobert S., Jefferson B., Morris K. Regulation of β -tubulin isoforms by micro-RNA 100 in MCF7 breast cancer cells. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2011;68(6):355–62. DOI: 10.1002/cm.20517
35. Fromes Y., Gounon P., Veitia R. et al. Influence of microtubule-associated proteins on the differential effects of paclitaxel and docetaxel. *J Protein Chem* 1996;15(4):377–88. DOI: 10.1007/BF01886864
36. Haenisch S., Werk A.N., Cascorbi I. MicroRNAs and their relevance to ABC transporters. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(4):587–96. DOI: 10.1111/bcp.12251
37. Chen C., Shen M., Liao H. et al. A paclitaxel and microRNA-124 coloaded stepped cleavable nanosystem against triple negative breast cancer. *J Nanobiotechnology* 2021;19(1):55. DOI: 10.1186/s12951-021-00800-z
38. Pang Y., Wu J., Li X. et al. NEAT1/miR-124/STAT3 feedback loop promotes breast cancer progression. *Int J Oncol* 2019;55(3):745–54. DOI: 10.3892/ijo.2019.4841
39. Cai W.L., Huang W.D., Li B. et al. MicroRNA-124 inhibits bone metastasis of breast cancer by repressing Interleukin-11. *Mol Cancer* 2018;17(1):9. DOI: 10.1186/s12943-017-0746-0
40. Hou L., Zhao Y., Song G. et al. Interfering cellular lactate homeostasis overcomes taxol resistance of breast cancer cells through the microRNA-124-mediated lactate transporter (MCT1) inhibition. *Cancer Cell Int* 2019;19(1):193. DOI: 10.1186/s12935-019-0904-0
41. Shi P., Chen C., Li X. et al. MicroRNA-124 suppresses cell proliferation and invasion of triple negative breast cancer cells by targeting STAT3. *Mol Med Rep* 2019;19(5):3667–75. DOI: 10.3892/mmr.2019.10044
42. Liao X.H., Xiang Y., Yu C.X. et al. STAT3 is required for MiR-17-5p-mediated sensitization to chemotherapy-induced apoptosis in breast cancer cells. *Oncotarget* 2017;8(9):15763–74. DOI: 10.18632/oncotarget.15000
43. Tang X., Jin L., Cao P. et al. MicroRNA-16 sensitizes breast cancer cells to paclitaxel through suppression of IKBKB expression. *Oncotarget* 2016;7(17):23668–83. DOI: 10.18632/oncotarget.8056
44. Zhou M., Liu Z., Zhao Y. et al. MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression. *J Biol Chem* 2010;285(28):21496–507. DOI: 10.1074/jbc.M109.083337
45. Wang W., Zhang L., Wang Y. et al. Involvement of miR-451 in resistance to paclitaxel by regulating YWHAZ in breast cancer. *Cell Death Dis* 2017;8(10):e3071. DOI: 10.1038/cddis.2017.460
46. Geng W., Song H., Zhao Q. et al. MiR-520h stimulates drug resistance to paclitaxel by targeting the OTUD3-PTEN axis in breast cancer. *Biomed Res Int* 2020;2020:9512793. DOI: 10.1155/2020/9512793
47. Liu J., Meng T., Yuan M. et al. MicroRNA-200c delivered by solid lipid nanoparticles enhances the effect of paclitaxel on breast cancer stem cell. *Int J Nanomedicine* 2016;11:6713–25. DOI: 10.2147/IJN.S111647
48. Gong J.P., Yang L., Tang J.W. et al. Overexpression of microRNA-24 increases the sensitivity to paclitaxel in drug-resistant breast carcinoma cell lines via targeting ABCB9. *Oncol Lett* 2016;12(5):3905–11. DOI: 10.3892/ol.2016.5139
49. Xiang F., Fan Y., Ni Z. et al. Ursolic Acid reverses the chemoresistance of breast cancer cells to paclitaxel by targeting MiRNA-149-5p/MyD88. *Front Oncol* 2019;9:501. DOI: 10.3389/fonc.2019.00501
50. Zhang L., Chen T., Yan L. et al. MiR-155-3p acts as a tumor suppressor and reverses paclitaxel resistance via negative regulation of MYD88 in human breast cancer. *Gene* 2019;700:85–95. DOI: 10.1016/j.gene.2019.02.066
51. Song Y., Wang Y., Wen Y. et al. MicroRNA-22 suppresses breast cancer cell growth and increases paclitaxel sensitivity by targeting NRAS. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533033818809997. DOI: 10.1177/1533033818809997
52. Wang M., Cai W.R., Meng R. et al. MiR-485-5p suppresses breast cancer progression and chemosensitivity by targeting Survivin. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;501(1):48–54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.129
53. Hong T., Ding J., Li W. MiR-7 reverses breast cancer resistance to chemotherapy by targeting MRP1 and BCL2. *Onco Targets Ther* 2019;12:11097–105. DOI: 10.2147/OTT.S213780
54. Dastmalchi N., Safaralizadeh R., Hosseinpourfeizi M.A. et al. MicroRNA-424-5p enhances chemosensitivity of breast cancer cells to taxol and regulates cell cycle, apoptosis, and proliferation. *Mol Biol Rep* 2021;48(2):1345–57. DOI: 10.1007/s11033-021-06193-4
55. Xue J., Chi Y., Chen Y. et al. MiRNA-621 sensitizes breast cancer to chemotherapy by suppressing FBXO11 and enhancing p53 activity. *Oncogene* 2016;35(4):448–58. DOI: 10.1038/onc.2015.96
56. Hu Y., Qiu Y., Yagüe E. et al. MiRNA-205 targets VEGFA and FGF2 and regulates resistance to chemotherapeutics in breast cancer. *Cell Death Dis* 2016;7(6):e2291. DOI: 10.1038/cddis.2016.194
57. Lin L.F., Li Y.T., Han H., Lin S.G. MicroRNA-205-5p targets the HOXD9-Snail1 axis to inhibit triple negative breast cancer cell proliferation and chemoresistance. *Aging (Albany NY)* 2021;13(3):3945–56. DOI: 10.18632/aging.202363
58. Chen D., Si W., Shen J. et al. MiR-27b-3p inhibits proliferation and potentially reverses multi-chemoresistance by targeting CBLB/GRB2 in breast cancer cells. *Cell Death Dis* 2018;9(2):188. DOI: 10.1038/s41419-017-0211-4
59. Sun X., Xu H., Huang T. et al. Simultaneous delivery of anti-miRNA and docetaxel with supramolecular self-assembled “chitosome” for improving chemosensitivity of triple negative breast cancer cells. *Drug Deliv Transl Res* 2021;11(1):192–204. DOI: 10.1007/s13346-020-00779-4
60. Liu X., Luo X., Wu Y. et al. MicroRNA-34a attenuates paclitaxel resistance in prostate cancer cells via direct suppression of JAG1/Notch1 axis. *Cell Physiol Biochem* 2018;50(1):261–76. DOI: 10.1159/000494004
61. Yu J., Zhao Y., Liu C. et al. Synergistic anti-tumor effect of paclitaxel and miR-34a combined with ultrasound microbubbles on cervical cancer *in vivo* and *in vitro*. *Clin Transl Oncol* 2020;22(1):60–9. DOI: 10.1007/s12094-019-02131-w
62. Zhang L., Yang X., Lv Y. et al. Cytosolic co-delivery of miRNA-34a and docetaxel with core-shell nanocarriers via caveolae-mediated pathway for the treatment of metastatic breast cancer. *Sci Rep* 2017;7(1):46186. DOI: 10.1038/srep46186
63. Sharma S., Pukale S., Sahel D.K. et al. Folate targeted hybrid lipo-polymeric nanoplexes containing docetaxel and miRNA-34a for breast cancer treatment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2021;128:112305. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112305
64. Lyu H., Wang S., Huang J. et al. Survivin-targeting miR-542-3p overcomes HER3 signaling-induced chemoresistance and enhances the antitumor activity of paclitaxel against HER2-overexpressing breast cancer. *Cancer Lett* 2018;420:97–108. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.065
65. Wang S., Huang X., Lee C.K., Liu B. Elevated expression of erbB3 confers paclitaxel resistance in erbB2-overexpressing breast cancer cells via upregulation of Survivin. *Oncogene* 2010;29(29):4225–36. DOI: 10.1038/onc.2010.180

Вклад авторов

В.С. Аполлонова: анализ литературы по теме «Биология рака молочной железы»;

Е.И. Сидина: анализ литературы по теме «Механизм действия таксанов»;

Е.В. Ткаченко: описание схем химиотерапии рака молочной железы;

А.В. Малек: концепция статьи, анализ и обзор механизмов участия микроРНК в формировании резистентности, иллюстрации и редактирование текста.

Authors' contribution

V.S. Apollonova: analysis of the literature on the topic "Biology of breast cancer";

E.I. Sidina: analysis of the literature on the topic "The mechanism of action of taxanes";

E.V. Tkachenko: description of chemotherapy regimens for breast cancer;

A.V. Malek: the concept of the article, analysis and review of the mechanisms of microRNA involvement in the formation of resistance, illustrations and text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Сидина / E.I. Sidina: <https://orcid.org/0000-0003-4174-2839>

В.С. Аполлонова / V.S. Apollonova: <https://orcid.org/0000-0002-8196-9766>

Е.В. Ткаченко / E.V. Tkachenko: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>

А.В. Малек / A.V. Malek: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Влияние синтетических и биологических матриц на выбор плоскости при реконструкции молочной железы. Современное состояние проблемы

Э.А. Байчоров¹, А.Д. Зикиряходжаев^{2, 3}, А.Х. Исмагилов^{4, 5}, Ю.В. Пржедецкий⁶

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, 310;

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

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

⁶ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63

Контакты: Эльбрус Асламбекович Байчоров operator09@yandex.ru

Сразу после того как были описаны силиконовые имплантаты, в реконструктивной хирургии молочной железы доминировала техника препекторальной установки имплантатов. Однако вскоре хирургам пришлось отказаться от нее в связи с высокой частотой развития у пациентов таких осложнений, как инфицирование, капсульная контрактура, эксплантация, и перейти на субпекторальную плоскость.

Спустя несколько десятилетий, благодаря открытию синтетических и биологических сеток, хирурги опять вернулись к препекторальной плоскости, но на технически новом уровне.

Целью настоящего обзора было провести анализ роли биологических и синтетических матриц в качестве факторов, влияющих на выбор плоскости для установки имплантата при одномоментной реконструкции молочной железы.

Ключевые слова: реконструкция молочной железы, ацеллюлярная дермальная матрица в реконструкции молочной железы, синтетические сетки в реконструкции молочной железы

Для цитирования: Байчоров Э.А., Зикиряходжаев А.Д., Исмагилов А.Х., Пржедецкий Ю.В. Влияние синтетических и биологических матриц на выбор плоскости при реконструкции молочной железы. Современное состояние проблемы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):64–70. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-64-70

The influence of synthetic and biologic matrices on the choice of the implant plane during breast reconstruction. The modern state of the problem

E.A. Baychorov¹, A.D. Zikiryakhodzhaev^{2, 3}, A.Kh. Ismagilov^{4, 5}, Yu.V. Przhedetskiy⁶

¹Stavropol Medical University; 310 Mira St., Stavropol 355017, Russia;

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;

⁴Kazan State Medical Academy – branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

⁵Republican Clinical Cancer Center named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirskiy Tract St., Kazan 420029, Russia;

⁶Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Elbrus Aslambekovich Baychorov operator09@yandex.ru

Immediately after silicone implants were described, the technique of prepectoral implant placement dominated in breast reconstructive surgery. However, this plane soon had to be abandoned due to the high frequency of complications, such as infection, capsular contracture, explantation. For these reasons, surgeons soon had to switch to the subpectoral plane. Several decades later, thanks to the discovery of synthetic and biological meshes, surgeons returned to the prepectoral plane, but at a technically new level.

The purpose of this review was to analyze the role of biological and synthetic matrices as factors influencing the choice of the implant plane in one-stage breast reconstruction.

Keywords: breast reconstruction, acellular dermal matrix in breast reconstruction, synthetic mesh in breast reconstruction

For citation: Baychorov E.A., Zikiryakhodzhaev A.D., Ismagilov A.Kh., Przhedetskiy Yu.V. The influence of synthetic and biologic matrices on the choice of the implant plane during breast reconstruction. The modern state of the problem. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(3):64–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-64-70

Введение

Благодаря доминированию холстедовской доктрины в западной медицине, рассматривающей любые реконструктивные операции как нежелательную манипуляцию на тканях в области ложа опухоли и потенциально опасную процедуру, до конца прошлого столетия в значительной степени притормаживалось развитие функционально сберегающих и реконструктивно-пластических операций на молочной железе [1, 2]. Более того, некоторые авторитетные хирурги придерживались мнения, что переживания относительно внешнего вида груди после лечения такого серьезного заболевания, как рак, свидетельствуют об эмоциональной незрелости или о других психологических нарушениях у женщин [3, 4].

Однако реконструктивно-пластическая хирургия все же развивалась, в особенности после того, как Т. Cronin и F. Gerow в 1962 г. описали эндопротезы для реконструкции груди, которые характеризовались гладкой поверхностью, толстой силиконовой оболочкой и плотным силиконовым наполнителем [5, 6].

И даже спустя 60 лет эндопротезы уверенно сохраняют лидирующие позиции в области реконструкции молочной железы. По данным разных авторов, доля реконструкций имплантатами составляет 60–75 % всех реконструкций молочной железы [7].

Несмотря на это, остаются все еще нераскрытыми некоторые вопросы в области реконструкции молочной железы имплантатами, в частности вопрос о наиболее подходящей плоскости для установки имплантата.

Целью настоящего обзора являлся анализ роли биологических и синтетических матриц в качестве факторов, влияющих на выбор плоскости для установки имплантата при одномоментной реконструкции молочной железы.

Плоскость установки имплантатов при реконструкции молочной железы

В 1960-х годах, сразу после того как были описаны силиконовые имплантаты, доминировала именно тех-

ника препекторальной установки имплантатов. Однако вскоре хирургам пришлось отказаться от нее в связи с высокой частотой развития у пациентов таких осложнений, как инфицирование, капсульная контрактура, эксплантация [8, 9]. Благодаря применению экспандеров и популяризации кожесохраняющей мастэктомии удалось сменить плоскость и перейти на субпекторальную установку имплантатов, что привело к резкому сокращению частоты развития вышеупомянутых осложнений [10].

Со временем стали очевидны недостатки полной субпекторальной установки эндопротезов, такие как, например, анимационная деформация и болевой синдром при мышечных спазмах [11, 12]. Более того, травматизация *m. pectoralis major* на месте грудинно-реберного прикрепления приводит к ухудшению интенсивности и амплитуды таких движений в плечевом поясе, как приведение, сгибание и внутренняя ротация плеча [13–15].

Одной из потенциальных возможностей избавления от вышеуказанных недостатков являлся возврат к препекторальному карману, а проблему нехватки покровных тканей устраняли при помощи матриц [16, 17].

Влияние синтетических и биологических матриц на выбор плоскости для реконструкции молочной железы имплантатами

В 2006 г. С.А. Salzberg опубликовал первые результаты применения ацеллюлярных дермальных матриц (АДМ) в реконструкции молочной железы [18, 19]. Что же касается использования синтетических матриц или сеток, то в реконструктивной хирургии молочной железы они впервые были применены в 2012 г. [20].

Матрицы помогают укрыть нижелатеральный полюс эндопротеза без необходимости мобилизации *m. serratus anterior*. Более того, они помогают достичь более натурального позы, выделять субмаммарную складку, усиливают поддерживающую систему груди и уменьшают нагрузку на кожные лоскуты [21]. Один из последних опросов продемонстрировал, что пластические

хирурги в США используют АДМ более чем в 50 % случаев реконструкций груди [22, 23].

Основной характеристикой всех биологических матриц является то, что они не вызывают инкапсуляцию, резорбцию или контрактуру [24].

Ацеллюлярные дермальные матрицы и синтетические сетки применяются не только при препекторальной, но и при субпекторальной реконструкции молочной железы [25]. В последнем случае они покрывают нижнелатеральный полюс, предотвращая травмирование *m. serratus anterior* со всеми его последствиями [7, 26].

Синтетические сетки дешевле, чем АДМ, безопасны, а эстетические результаты при их применении — улучшение проекции субмаммарной складки, формы и проекции нижнего полюса — сопоставимы с таковыми при применении АДМ [27–31].

В качестве матриц некоторые исследователи предлагают применять предварительно обработанные аутоматериалы (кожу с других частей тела) [32, 33].

В настоящее время накопился достаточный объем научных исследований, сравнивающих применение биологических матриц с синтетическими при реконструкции молочной железы алломатериалами. Например, в крупнейшем метаанализе результатов 815 исследований сравнивалось влияние матриц на частоту рецидивирования, немедленные и отдаленные результаты лечения рака молочной железы и т.д. Было выявлено, что при использовании АДМ значительно ниже частота развития капсульных контрактур [34–36].

Результаты исследований частоты развития капсульной контрактуры при применении синтетических сеток или АДМ обобщены в таблице.

В метаанализе Н. Logan Ellis и соавт., включавшем исследования применения матриц в реконструкции груди за 10-летний период (2004–2014 гг.), было показано, что эстетические результаты при применении дермальных матриц значительно лучше по сравнению с синтетическими сетками [21].

Примерно к такому же выводу пришли А. J. Vardanian и соавт., которые считают, что при использовании дермальных матриц эстетический результат лучше за счет оптимизации формирования субмаммарной складки, сведения капсульной контрактуры к минимуму и снижения риска ротации имплантата [37].

Большинство исследований показывают, что реконструкция молочной железы с использованием АДМ или сетчатого имплантата является надежным и безопасным методом, улучшающим эстетические результаты и сопровождающимся низкой частотой осложнений (см. таблицу).

Препекторальная установка имплантатов

Развитие реконструктивной хирургии, усовершенствование текстуры и покрытия имплантатов, и в частности синтетических и биологических матриц, позволили вернуться к препекторальной установке имплантатов на технически новом уровне.

В настоящее время хирург-онколог при препекторальной установке имплантатов может использовать АДМ, синтетическую сетку или систему Брексон [38, 39].

Система Брексон представляет собой карман из АДМ (толщина 0,6 мм), имеющий на переднем листке центральную щель, функция которой состоит

Сравнительный анализ применения синтетических и биологических матриц при препекторальной установке имплантатов молочной железы

Comparative analysis of the use of synthetic and biological matrices in prepectoral placement of breast implants

Ссылка Reference	Дизайн исследования Study design	Число пациентов Number of patients	Частота осложнения, % Complication rate, %		Период наблюдения, мес Observation period, months	Заметки Notes
			С АДМ With ADM	Без АДМ Without ADM		
Капсульная контрактура Capsular contracture						
[46, 47]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	196	7,1	4,4	Нет данных No data	СС SS
[48]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	432	4,5	3,2	Нет данных No data	АДМ ADM
[49]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	122	8,6	23,2	24,6–33,8	АДМ ADM

Окончание таблицы
End of the table

Ссылка Reference	Дизайн исследования Study design	Число па- циентов Number of patients	Частота осложнения, % Complication rate, %		Период наблюдения, мес Observation period, months	Заметки Notes
			С АДМ With ADM	Без АДМ Without ADM		
Капсульная контрактура Capsular contracture						
[50]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	139	10,7	23,2	Нет данных No data	СС SS
[37]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	203	3,8	19,4	Нет данных No data	АДМ ADM
[18]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	260	0,6		28,9	АДМ ADM
[51]	Серия из клинических случаев Series of clinical cases	Неизвестно Unknown	0,4		41,3	АДМ ADM
[52]	Серия из клинических случаев Series of clinical cases	863	0,8		56,4	АДМ ADM
[53]	Серия из клинических случаев Series of clinical cases	289	12,8		15,2	АДМ ADM
[54]	Серия из клинических случаев Series of clinical cases	50	1,3		16	АДМ ADM
Инфекции Infections						
[55]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	2121	3,3	1,3	Нет данных No data	—
[46]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	196	—	—	Нет данных No data	—
[56]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	283	8,9	2,1	Нет данных No data	—
[48]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	432	4,1	4,2	Нет данных No data	—
[57]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	211	3	5,7	Нет данных No data	Имплант + АДМ/экспандер без АДМ Implant + ADM/expander without ADM
[58]	Рандомизированное клиническое исследование Randomized clinical trial	9159	—	—	Нет данных No data	—

Примечание. АДМ – ацеллюлярная дермальная матрица; СС – синтетическая сетка.
Note. ADM – acellular dermal matrix; SS – synthetic mesh.

в придании формы при зашивании, а также 2 отверстия на заднем листке для профилактики накопления жидкости [40–42].

Несмотря на то что, как было указано ранее, при препекторальной установке удается обходить некоторые недостатки субпекторальной установки имплантатов [43, 44], этот метод также не идеален по причине увеличения объема расходного материала и, в частности, стоимости операции [39, 45].

Выводы

В настоящее время при реконструкции молочных желез алломатериалами у хирургов есть 2 опции установки имплантата: в субпекторальной или в препекторальной плоскости.

Препекторальная установка имплантатов с укрытием из синтетических или биологических матриц не уступает субпекторальной как в плане эстетических результатов, так и в плане безопасности и надежности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Halsted W.S.I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January. *Ann Surg* 1894;20:497–555.
- Bland C.S. The Halsted mastectomy: present illness and past history. *West J Med* 1981;134:549–55.
- Bard M.S.A. Psychological impact of cancer and its treatment. IV. Adaptation to radical mastectomy. *Cancer* 1955;8:656–72.
- Watson T.A. Cancer of the breast. The Janeway Lecture – 1965. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1966;96:547–59.
- Hillard C., Fowler J.D., Bard R.S. et al. Silicone breast implant rupture: a review. *Gland Surg* 2017;6(2):163–8. DOI: 10.21037/g.2016.09.12
- Cronin T.O., Gerow F.J. Augmentation mammoplasty: a new “natural feel” prosthesis. *Exc Med Int Congr Ser* 1963;58:3.
- Nahabedian M.Y., Cocilovo C. Two-stage prosthetic breast reconstruction: A comparison between prepectoral and partial subpectoral techniques. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(6S): 22S–30S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004047
- Schlenker J.D., Bueno R.A., Ricketson G., Lynch J.B. Loss of silicone implants after subcutaneous mastectomy and reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1978;62(6):853–61. DOI: 10.1097/00006534-197812000-00004
- Ter Louw R.P., Nahabedian M.Y. Prepectoral breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(5S):51S–59S. DOI: 10.1097/PRS.00000000000003942
- Biggs T.M., Yarish R.S. Augmentation mammoplasty: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg* 1990;85:368–72. DOI: 10.1097/00006534-199003000-00005
- Spear S.L., Schwartz J., Dayan J.H. et al. Outcome assessment of breast distortion following submuscular breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2009;33:44–8. DOI: 10.1007/s00266-008-9275-y
- Chang E.I., Hammond D.C. Clinical results on innovation in breast implant design. *Plast Reconstr Surg* 2018;142(4S):31S–38S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005000
- Hage J.J., van der Heeden J.F., Lankhorst K.M. Impact of combined skin sparing mastectomy and immediate subpectoral prosthetic reconstruction on the pectoralis major muscle function: a preoperative and postoperative comparative study. *Ann Plast Surg* 2014;72(6):631–7. DOI: 10.1097/SAP.0b013e318269e4ee
- Leonardis J.M., Lyons D.A., Giladi A.M. et al. Functional integrity of the shoulder joint and pectoralis major following subpectoral implant breast reconstruction. *J Orthop Res* 2019;37(7):1610–9. DOI: 10.1002/jor.24257
- Kuechle D.K., Newman S.R., Itoi E. et al. Shoulder muscle moment arms during horizontal flexion and elevation. *J Shoulder Elbow Surg* 1997;6(5):429–39. DOI: 10.1002/jor.24257
- Negenborn V.L., Dikmans R.E., Bouman M.B. et al. Patient-reported Outcomes after ADM-assisted implant-based breast reconstruction: A cross-sectional study. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018;6(2):e1654. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001654
- Powell-Brett S., Goh S. Clinical and patient reported outcomes in breast reconstruction using acellular dermal matrix. *JPRAS Open* 2018;17:31–8. DOI: 10.1016/j.jp.2018.06.006
- Salzberg C.A. Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm). *Ann Plast Surg* 2006;57(1):1–5. DOI: 10.1097/01.sap.0000214873.13102.9f
- Margulies I.G., Salzberg C.A. The use of acellular dermal matrix in breast reconstruction: Evolution of techniques over 2 decades. *Gland Surg* 2019;8(1):3. DOI: 10.21037/g.2018.10.0
- Dieterich M., Reimer T., Dieterich H. et al. A short-term follow-up of implant based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLoop® Bra). *Eur J Surg Oncol* 2013;132(1):8e–19e. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.08.026
- Logan Ellis H., Asaolu O., Nebo V., Kasem A. Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: A literature review. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):1–9. DOI: 10.1186/s12957-016-0874-9
- Frey J.D., Salibian A.A., Karp N.S., Choi M. Implant-based breast reconstruction: Hot topics, controversies, and new directions. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(2). DOI: 10.1097/PRS.0000000000005290
- Antony A.K., Poirier J., Madrigano A. et al. Evolution of the surgical technique for “breast in a day” direct-to-implant breast reconstruction: Transitioning from dual-plane to prepectoral implant placement. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(6):1547–56. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005627
- D’Agostino J., Sinnott C., Hamade M., Dobryansky M. Abstract: Bovine acellular dermal matrix for complex abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018;6(9 Suppl):1. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182729e58
- Sbitany H., Gomez-Sanchez C., Piper M., Lentz R. Prepectoral breast reconstruction in the setting of postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(1):10–20. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182729e58
- Salibian A.A., Frey J.D., Karp N.S. Strategies and considerations in selecting between subpectoral and prepectoral breast reconstruction. *Gland Surg* 2019;8:11–8. DOI: 10.21037/g.2018.08.01
- Loo Y.L., Haider S. The use of porcine acellular dermal matrix in single-stage, implant-based immediate breast reconstruction: A 2-center retrospective outcome study. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018;6(8):68. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001895
- Guo R., Li L., Su Y. et al. Current practice and barriers of mesh-assisted implant-based breast reconstruction in China: A nationwide cross-sectional survey of 110 hospitals. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(1):65–70. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.09.001
- Hallberg H., Rafnsdottir S., Selvaggi G. et al. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg* 2018;52(3):130–47. DOI: 10.1080/2000656X.2017.1419141
- Casella D., Di Taranto G., Marcasciano M. et al. Subcutaneous expanders and synthetic mesh for breast reconstruction: Long-term

- and patient-reported BREAST-Q outcomes of a single-center prospective study. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2019;72(5):805–12. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.12.018
31. Potter S., Conroy E.J., Cutress R.I. et al. Short-term safety outcomes of mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction with and without mesh (iBRA): A multicentre, prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):254–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30781-2
 32. Boháč M., Danišovič L., Koller J. et al. What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study. *Eur J Histochem* 2018;62(1):e12. DOI: 10.4081/ejh.2018.2873
 33. Dutra A.K., Andrade W.P., Carvalho S.M.T. et al. Immediate breast reconstruction using autologous skin graft associated with breast implant. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2012;65(2):187–94. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.09.010
 34. Tevlin R., Borrelli M.R., Irizarry D. et al. Acellular dermal matrix reduces myofibroblast presence in the breast capsule. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7:5 DOI: 10.1097/GOX.0000000000002213
 35. Leong M., Basu C.B., Hicks M.J. Further evidence that human acellular dermal matrix decreases inflammatory markers of capsule formation in implant-based breast reconstruction. *Aesthetic Surg J* 2015;35(1):40–7. DOI: 10.1093/asj/sju014
 36. Kim I.K., Park S.O., Chang H., Jin U.S. Inhibition mechanism of acellular dermal matrix on capsule formation in expander – implant breast reconstruction after postmastectomy radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8): DOI: 10.1245/s10434-018-6549-8
 37. Vardanian A.J., Sethi H., Sanchez I. et al. Comparison of immediate implant-based breast reconstruction with and without acellular dermal matrix in the setting of post-mastectomy radiation. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(4S-1):136.
 38. Vidya R. Prepectoral breast reconstruction or muscle-sparing technique with the braxon porcine acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5(6):e1364. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001364
 39. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Использование биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018;14(1):28–37. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-28-37 Zikiryakhodzhaev A.D., Shirokikh I.M., Ablitsova N.V. et al. Biological y synthetic materials in reconstructive surgery for breast cancer treatment (literature review). *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(1):28–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-28-37
 40. Vidya R., Cawthorn S. Evaluation of the early post-operative effectiveness of a novel muscle-sparing breast reconstruction technique using Braxon® (acellular dermal matrix) – multicentre European experience. *Eur J Surg Oncol* 2016;41(11):PS268 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.08.054
 41. Bishop P., Chauhan R., Dunstan M. et al. P062. An audit of prepectoral breast reconstructions using the Braxon® acellular dermal matrix (ADM). *Eur J Surg Oncol* 2019;45(5):901, 902.
 42. Gardani M., Simonacci F., De Sario G. et al. Prepectoral breast reconstruction using the Braxon® porcine acellular dermal matrix: A retrospective study. *Eur J Plast Surg* 2019;42(2):145–54. DOI: 10.1007/s00238-018-1455-7
 43. Vardanian A.J., Clayton J.L., Roostaean J. et al. Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(5):403e–410e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31822b6637
 44. Nahabedian M.Y., Spear S.L. Acellular dermal matrix for secondary procedures following prosthetic breast reconstruction. *Aesth Surg J* 2011;31(7):38S–50S. DOI: 10.1177/1090820X11418093
 45. Becker H., Lind J.G., Hopkins E.G. Immediate implant-based prepectoral breast reconstruction using a vertical incision. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3(6):E412. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000384
 46. Baldelli I., Cardoni G., Franchelli S. et al. Implant-based breast reconstruction using a polyester mesh (Surgimesh-PET): A retrospective single-center study. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(6):931e–939e(9). DOI: 10.1097/PRS.0000000000002180
 47. Baldelli I., Vappiani M., Zena M. et al. Breast reconstruction in Poland syndrome patients with latissimus dorsi myo flap and implant: An efficient endoscopic approach using single transverse axillary incision. *Aesthetic Plast Surg* 2019;43(5):1186–94. DOI: 10.1007/s00266-019-01346-0
 48. Clarke-Pearson E.M., Lin A.M., Hertl C. et al. Revisions in implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(6):1690–9. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002173
 49. Forsberg C.G., Kelly D.A., Wood B.C. et al. Aesthetic outcomes of acellular dermal matrix in tissue expander/implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2014;72(6):S116–S120. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000098
 50. Ganz O.M., Tobalem M., Perneger T. et al. Risks and benefits of using an absorbable mesh in one-stage immediate breast reconstruction: A comparative study. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(3):198e–507e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001027
 51. Salzberg A.A. Direct-to-implant breast reconstruction. *Clinics Plastic Surg* 2012;39(2):119–26. DOI: 10.1016/j.cps.2012.01.001
 52. Salzberg C.A., Dunavant C., Nocera N. Immediate breast reconstruction using porcine acellular dermal matrix (Strattice™): Long-term outcomes and complications. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2013;66(3):323–8. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.10.015
 53. Spear S.L., Seruya M., Clemens M.W. et al. Acellular dermal matrix for the treatment and prevention of implant-associated breast deformities. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(3):1047–58. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31820436af
 54. Tessler O., Reish R.G., Maman D.Y. et al. Beyond biologics: Absorbable mesh as a low-cost, low-complication sling for implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(2):1047–58.
 55. Ribuffo D., Berna G., De Vita R. et al. Evolution of the surgical technique for “breast in a day” direct-to-implant breast reconstruction: Transitioning from dual-plane to prepectoral implant placement. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(6):1357–65. DOI: 10.1007/s00266-020-01892-y
 56. Sinha I., Pusic A.L., Wilkins E.G. et al. Late surgical-site infection in immediate implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017;139(1):20. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002839
 57. Colwell A.S., Taylor E.M., Colwell A.S. Recent advances in implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2020;139(1):20–8.
 58. Davila A.A., Mioton L.M., Chow G. et al. Immediate two-stage tissue expander breast reconstruction compared with one-stage permanent implant breast reconstruction: A multi-institutional comparison of short-term complications. *J Plast Surg Hand Surg* 2013;47(5):344–9. DOI: 10.3109/2000656X.2013.767202

Вклад авторов

Э.А. Байчоров: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.Д. Зикирходжаев: разработка дизайна, научная консультация;

А.Х. Исмагилов: редактирование текста рукописи, научная консультация;

Ю.В. Пржедецкий: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

E.A. Baychorov: article writing, review of publications of the article's theme;

A.D. Zikiryakhodzhaev: developing the research design, scientific consultation;

A.Kh. Ismagilov: article editing, scientific consultation;

Yu.V. Przhedetskiy: review of the publications of the article's theme, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.А. Байчоров / E.A. Baychorov: <https://orcid.org/0000-0002-6292-1775>

А.Д. Зикирходжаев / A.D. Zikiryakhodzhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-71-77



Первичная альвеолярная рабдомиосаркома кожи молочной железы: клиническое наблюдение и обзор литературы

В.С. Суркова¹, Н.Н. Волченко¹, Е.А. Никитина¹, Е.А. Трошенков¹, А.М. Лаврова¹, Г.Г. Хакимова^{2, 3}

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

²Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100070 Ташкент, ул. Богистон, 1;

³кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института; Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223

Контакты: Виктория Сергеевна Суркова sidorenko.tori@gmail.com

Альвеолярная рабдомиосаркома является одним из 4 подтипов рабдомиосаркомы, выделяемых Всемирной организацией здравоохранения. Наиболее часто данный тип злокачественного новообразования поражает глубокие мягкие ткани конечностей и встречается в юном возрасте вне зависимости от гендерной принадлежности. Согласно данным медицинской литературы, в мире было описано не более 45 случаев развития первичной рабдомиосаркомы кожи. В данной статье мы описываем клинический случай 40-летней женщины с первичной локализацией альвеолярной рабдомиосаркомы в коже молочной железы.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, альвеолярная рабдомиосаркома, первичная рабдомиосаркома кожи, MyoD1, myogenin

Для цитирования: Суркова В.С., Волченко Н.Н., Никитина Е.А. и др. Первичная альвеолярная рабдомиосаркома кожи молочной железы: клиническое наблюдение и обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):71–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-71-77

Primary alveolar rhabdomyosarcoma of the breast skin: a case report and literature review

V.S. Surkova¹, N.N. Volchenko¹, E.A. Nikitina¹, E.A. Troshenkov¹, A.M. Lavrova¹, G.G. Khakimova^{2, 3}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Tashkent branch of the Republican Specialized Research and Practical Medical Center of Oncology and Radiology; 1 Bogiston St., Tashkent 100070, Republic of Uzbekistan;

³Department of Oncology and Pediatric Oncology, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan

Contacts: Viktoriya Sergeevna Surkova sidorenko.tori@gmail.com

Alveolar rhabdomyosarcoma is one of the four subtypes of rhabdomyosarcoma identified by the World Health Organization. This type of malignant neoplasms more often affects deep soft tissues of extremities and occurs in young ages, regardless of gender. According to the medical literature, no more than 45 cases of the development of primary cutaneous rhabdomyosarcoma have been reported in the world. In this report, we describe a clinical case of a 40-year-old woman with primary localization of alveolar rhabdomyosarcoma in the skin of the mammary gland.

Keywords: rhabdomyosarcoma, alveolar rhabdomyosarcoma, primary cutaneous rhabdomyosarcoma, MyoD1, myogenin

For citation: Surkova V.S., Volchenko N.N., Nikitina E.A. et al. Primary alveolar rhabdomyosarcoma of the breast skin: a case report and literature review. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):71–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-71-77

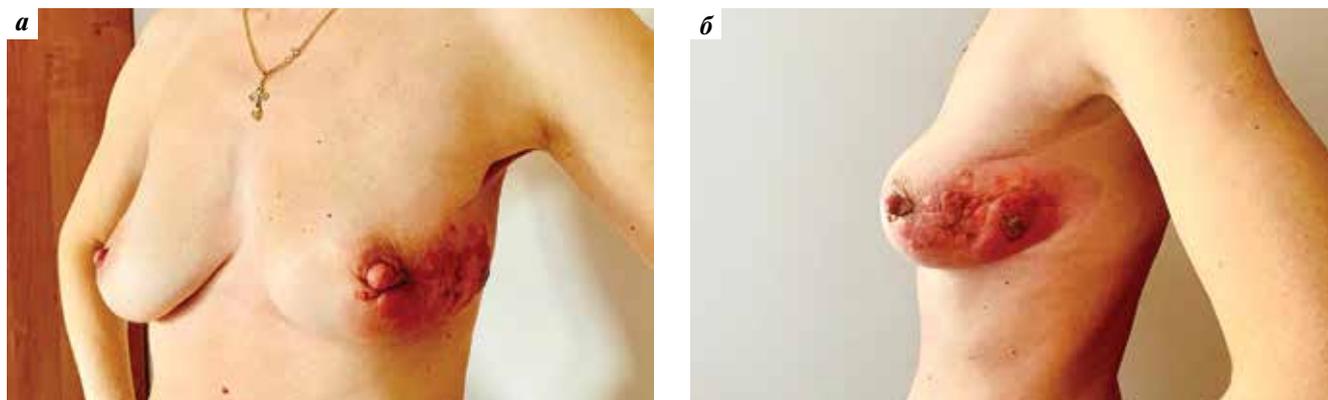


Рис. 1. Вид пациентки при поступлении в наше лечебное учреждение: а – спереди; б – сбоку

Fig. 1. The patient's appearance at the moment of an admission in our institution: a – en face; б – on the side

Рабдомиосаркома – злокачественная мезенхимальная опухоль, имеющая признаки дифференцировки из поперечнополосатой мышечной ткани. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г., рабдомиосаркомы подразделяются на 4 подтипа: эмбриональная, альвеолярная, плеоморфная и веретенноклеточная, или склерозирующая рабдомиосаркома [1]. Данный тип злокачественной мезенхимальной опухоли наиболее часто встречается у пациентов детского, подросткового возраста. Локализация опухолевого процесса также зависит от подтипа рабдомиосаркомы. Эмбриональная и склерозирующая рабдомиосаркомы чаще развиваются в мягких тканях в области головы и шеи или в мочевыводящем тракте, альвеолярная – в глубоких мягких тканях конечностей, плеоморфная – в глубоких мягких тканях преимущественно нижних конечностей [2].

На сегодняшний день в медицинской литературе описано не более 45 клинических случаев развития первичной рабдомиосаркомы кожи [3].

Первичная альвеолярная рабдомиосаркома кожи составляет менее 0,7 % всех выявляемых случаев рабдомиосарком [4].

Клинический случай

Пациентка 40 лет поступила в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» с диагнозом: метастатический рак левой молочной железы П1В, сT4bN0M0; угроза распада.

Из анамнеза заболевания известно, что в конце сентября 2019 г. пациентка отметила появление зуда и покраснение кожного покрова в области левой молочной железы. При консультации у маммолога по месту жительства пациентке поставлен диагноз дерматита, по поводу которого без эффекта проводилось консервативное лечение. В декабре этого же года пациентка дважды была госпитализирована в клинику кожных болезней с диагнозом склеродермии для проведения консервативного лечения. При обеих госпитализациях были

выполнены соскобы кожи, при цитологическом исследовании которых атипия не выявлена. Затем в течение 9 мес пациентка получала консервативное лечение без положительного эффекта. В последующем пациентка самостоятельно обратилась в другое лечебное учреждение, где ей была проведена биопсия новообразования с гистологическим заключением «дерматофиброма кожи», что могло подтвердить диагноз склеродермии. С сентября по декабрь 2020 г. продолжалось проведение консервативной терапии по поводу склеродермии, однако без положительного эффекта. В декабре 2020 г. пациентка отметила изъязвление кожного покрова, на основании чего обратилась в частное лечебное учреждение, где при проведении цитологического исследования отделяемого диагностирован умеренно дифференцированный протоковый рак молочной железы. В конце декабря 2020 г. пациентка самостоятельно обратилась в наше лечебное учреждение (рис. 1).

По данным инструментальных методов диагностики патологические изменения отмечались только в коже левой молочной железы, в то время как непосредственно в самой ткани они отсутствовали. Принято решение о проведении диагностической биопсии в объеме иссечения кожного лоскута. При плановом морфологическом исследовании в толще дермы кожи выявлен инфильтративный рост опухоли, состоящей из веретеновидных и овальных опухолевых клеток с крупными полиморфными ядрами, часть из которых везикулярные. Опухолевые клетки местами формировали длинные и короткие разнонаправленные пучки, расслаивающие эластические волокна сетчатого слоя дермы, с признаками сосудистой инвазии. Отмечалась низкая митотическая активность (1 митоз на 50 полей зрения при увеличении 400), апоптотические тельца. Эпидермис кожи интактен (рис. 2).

Для проведения иммуногистохимического исследования была использована широкая панель антител: CKAE1/AE3, CD1a, S100, Desmin, Vimentin, SMA, CD31, CD34, CK18, CK5/6, ERG, Myogenin, Caldesmon, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER2/neu и Ki-67. Во всех клетках

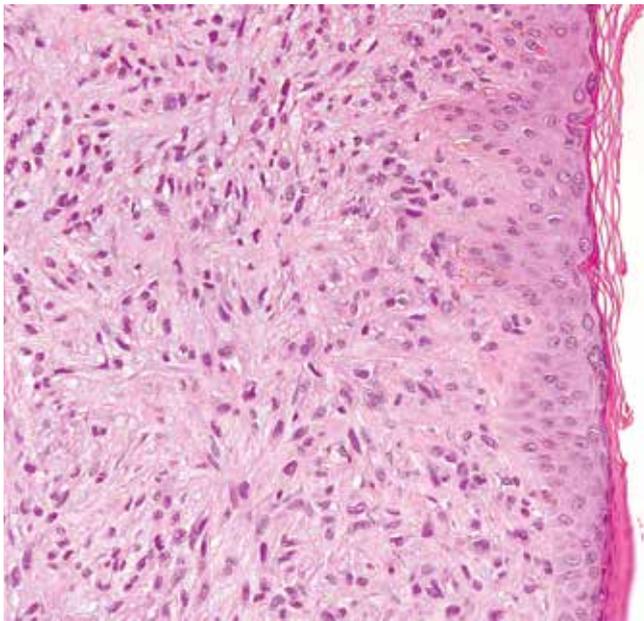


Рис. 2. Диагностическая биопсия новообразования кожи: в дерме кожи определяется инфильтративный рост опухоли, состоящей из веретеновидных и овальных клеток с плеоморфными ядрами, отмечаются апоптотические тельца, эпидермис кожи интактен. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Histological biopsy of a skin neoplasm: there is infiltrative growth of a tumour consisting of spindle and oval cells with pleomorphic nuclei in the derma, apoptotic bodies are noted, the epidermis of the skin is intact. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

опухоли отмечалась экспрессия СКАЕ1/АЕ3 (рис. 3а) и Vimentin (рис. 3б), в большей части из них – положительная цитоплазматическая реакция на Desmin (рис. 3в), реакции с остальными антителами (CD1а, S100, SMA, CD31, CD34, CK18, CK5/6, ERG, Myogenin, Caldesmon) в опухолевых клетках отрицательные. При сопоставлении с клиническими данными сделан вывод, что полученная иммуногистохимическая картина могла наблюдаться при инвазивном метастатическом раке молочной железы с поражением дермы. При определении суррогатно-молекулярного типа опухоли отмечалось отсутствие реакции с антителами к рецепторам эстрогенов и прогестерона, экспрессия HER2/неи не выявлена, индекс пролиферативной активности в опухолевых клетках (Ki-67) 10 %. Заключительный патологоанатомический диагноз: инвазивный метастатический веретеночлточный рак молочной железы с инвазией в кожный покров, трижды негативный тип.

На основании анамнеза настоящего заболевания, результатов общего осмотра и клинко-лабораторных исследований, данных, полученных в ходе инструментальной диагностики, гистологического и цитологического заключений было принято решение о проведении радикального хирургического лечения в объеме мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией слева. При макроскопическом исследовании операционного материала отмечался выраженный отек ткани молочной железы,

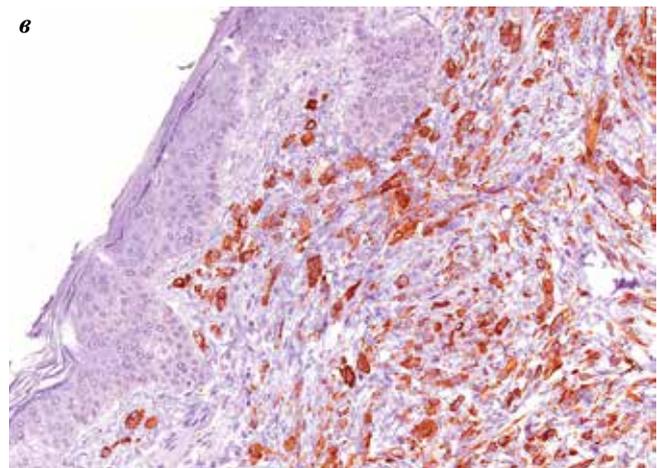
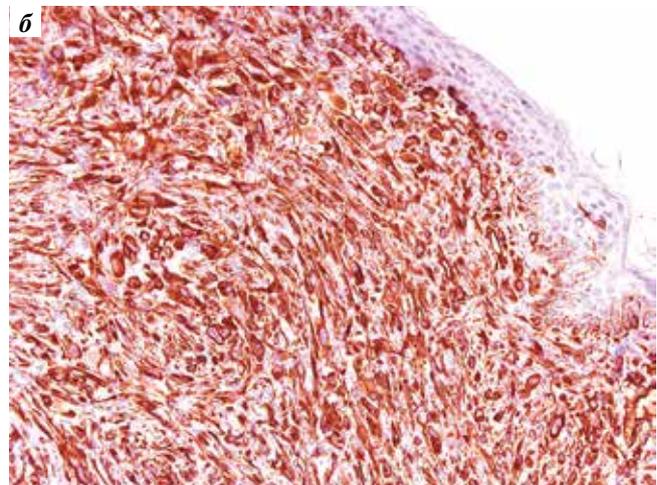
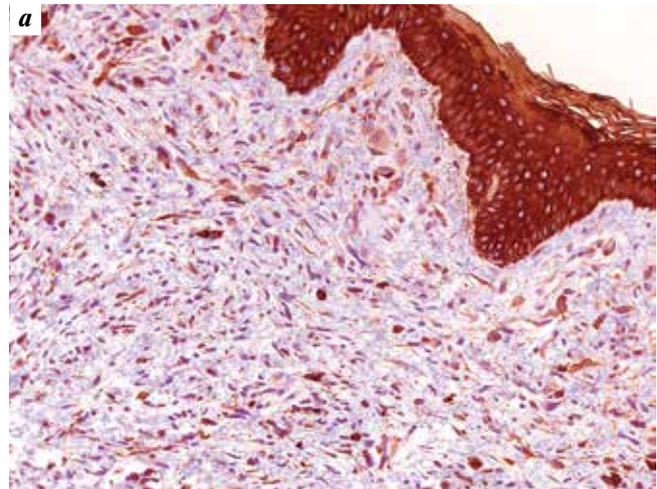


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование новообразования кожи: а – положительная цитоплазматическая реакция с антителами к СКАЕ1/АЕ3 во всех клетках опухоли, $\times 200$; б – положительная цитоплазматическая реакция с антителами к Vimentin во всех клетках опухоли, $\times 200$; в – очаговая положительная цитоплазматическая реакция с антителами к Desmin в клетках опухоли, $\times 200$

Fig. 3. Immunohistochemical examination of a skin neoplasm: а – CKAE1/AE-positive cytoplasmic staining in all tumour cells, $\times 200$; б – Vimentin-positive cytoplasmic staining in all tumour cells, $\times 200$; в – Desmin-positive cytoplasmic staining in a part of tumour cells, $\times 200$



Рис. 4. Макроскопическая картина препарата левой молочной железы: на коже в проекции наружных квадрантов с распространением на наружную полуокружность ареолы определяются множественные втяжения и бляшковидные образования, местами с изъязвлением эпидермиса

Fig. 4. Macroscopic picture of the preparation of the left breast: plural retractions and plaque-like formations are determined at the skin of the left breast in the projection of the external quadrants with a spread to the external semicircle of the areola with ulceration of the epidermis in some places

преимущественно в центральных ее отделах определялось разрастание белесоватой волокнистой ткани мягкоэластичной консистенции. На коже в проекции наружных квадрантов с распространением на наружную полуокружность ареолы — множественные втяжения и бляшковидные образования, местами с изъязвлением. Площадь поражения составляла 10,0 × 7,0 см (рис. 4). На разрезе в области описанных изменений кожа была утолщена местами до 1,8 см, плотноэластичной консистенции.

При плановом морфологическом исследовании в ткани молочной железы признаки злокачественного опухолевого роста не обнаружены, отмечались множественные секреторные аденомы, фокусы склерозирующего аденоза, фокусы апокриновой метаплазии эпителия протоков, кистозно-расширенные протоки, часть из которых заполнена эозинофильным секретом. Строма молочной железы местами фиброзирована, с выраженным отеком. В области описанных макроскопических изменений кожи определялся инфильтративный рост опухоли, состоящей из полиморфных опухолевых клеток с эозинофильной вакуолизированной цитоплазмой, плеоморфными ядрами, содержащими дисперсный хроматин, местами заметные эозинофильные ядрышки. Опухолевые клетки расположены гнездами или кластерами, разделенными фиброзными перегородками, определяют пространства альвеолярного типа, которые содержат слущенные мелкие круглые и малодифференцированные клетки. Опухоль инфильтрирует дерму кожи, очагово прорастает покровный эпидермис, изъязвляя его, врастает в подкожную жировую клетчатку (рис. 5).

При проведении иммуногистохимического исследования в опухолевых клетках отмечалась положительная

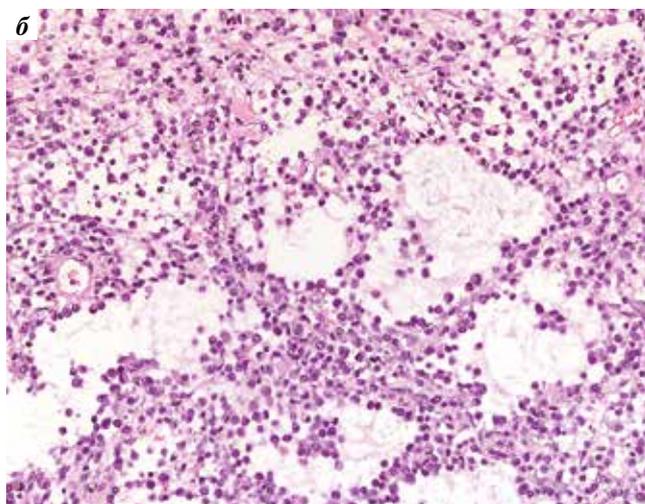
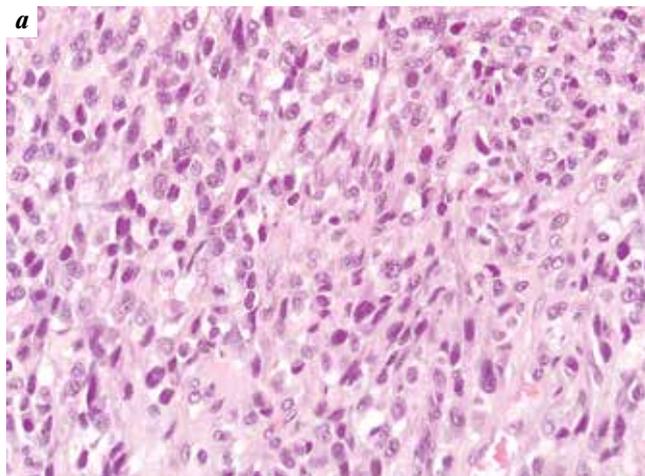


Рис. 5. Гистологическое исследование послеоперационного материала: в дерме кожи — инфильтративный рост опухоли, состоящей из полиморфных опухолевых клеток с эозинофильной вакуолизированной цитоплазмой, плеоморфными ядрами. Опухолевые клетки расположены гнездами или кластерами, разделенными фиброзными перегородками. Определяются пространства альвеолярного типа, содержащие слущенные мелкие круглые и малодифференцированные клетки. Окраска гематоксилином и эозином, а — ×400; б — ×200

Fig. 5. Histological examination of the postoperative material: there is an infiltrative growth of the tumour composed of polymorphic tumour cells with eosinophilic vacuolated cytoplasm, pleomorphic nuclei. Tumour cells form nests or clusters divided by fibrotic septa. Alveolar type spaces with desquamated small round pure differentiated are determined. Hematoxylin and eosin staining, a — ×400; б — ×200

экспрессия *Vimentin*, *Desmin*, *MyoD1*. Реакции с *SMA*, *S100*, *Myogenin*, *CK AE1/AE3* были отрицательными (рис. 6).

Окончательный патологоанатомический диагноз: первичная альвеолярная рабдомиосаркома кожи левой молочной железы.

Через 3,5 мес после оперативного вмешательства в зоне послеоперационного рубца выявлен местный рецидив, 25.06.2021 выполнено повторное хирургическое вмешательство. При макроскопическом исследовании операционного материала в толще мягких тканей в проекции послеоперационного рубца визуализировался плотноэластичный

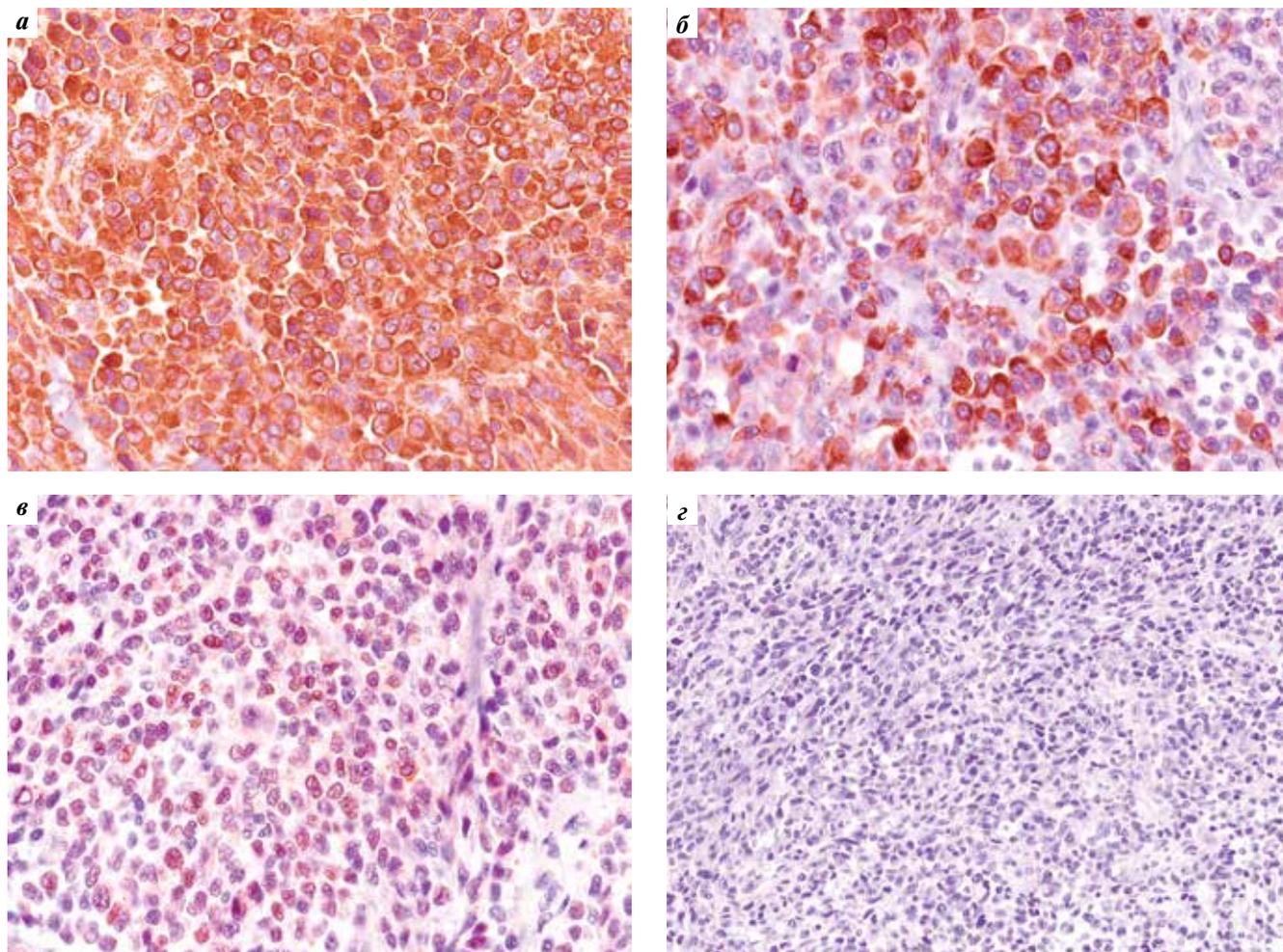


Рис. 6. Результаты иммуногистохимического исследования операционного материала: а — во всех клетках опухоли отмечается положительная цитоплазматическая реакция с Vimentin, $\times 400$; б — в большей части опухолевых клеток отмечается положительная цитоплазматическая реакция с Desmin, $\times 400$; в — в большей части опухолевых клеток отмечается положительная ядерная реакция с MyoD1, $\times 400$; г — во всех клетках опухоли реакция с Myogenin отсутствует, $\times 200$

Fig. 6. Immunohistochemical examination of the postoperative material: а — Vimentin-positive cytoplasmic positive staining in all tumour cells, $\times 400$; б — Desmin-positive cytoplasmic staining in the most part of tumour cells, $\times 400$; в — MyoD1-positive nuclear staining in the most part of tumour cells, $\times 400$; г — Myogenin-negative staining in all tumour cells, $\times 200$

опухолевый узел размерами $1,9 \times 1,1 \times 2,4$ см, с четкими границами, желтовато-белого цвета, с участками кровоизлияний. При проведении планового гистологического исследования в толще жировой клетчатки с вращением в прилежащие фрагменты поперечнополосатых мышц определялся инфильтративный рост опухоли, состоящей из полиморфных опухолевых клеток с эозинофильной вакуолизированной цитоплазмой, плеоморфными ядрами, содержащими дисперсный хроматин, местами заметные эозинофильные ядрышки. Опухолевые клетки располагались гнездами или кластерами, разделенными фиброзными перегородками, пространства альвеолярного типа содержали слущенные мелкие круглые и малодифференцированные клетки. Пациентка оставлена под строгим динамическим наблюдением.

В сентябре 2021 г. на контрольном обследовании по данным позитронно-эмиссионной томографии, совме-

щенной с рентгеновской компьютерной томографией, диагностировано прогрессирование заболевания в виде очагов солидного строения с повышенной фиксацией фтор-дезоксиглюкозы (SUV_{max} 2,52) в обоих легких и междолевой плевре (SUV_{max} 4,95), коже передней грудной стенки (SUV_{max} 3,36). С конца сентября 2021 г. по настоящее время пациентка находится в процессе химиотерапии по схеме VAC/IE: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни в течение первых 2 курсов, далее — только в 1-й день с доксорубицином 60 мг/м^2 внутривенно путем 48-часовой инфузии, циклофосфамидом 600 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни, каждые 3 нед. Далее — ифосфамид 1800 мг/м^2 внутривенно с 1-го по 5-й день с дополнительным местным применением 100–120 % дозы ифосфамида, этопозид 100 мг/м^2 внутривенно с 1-го по 5-й день каждые 3 нед. При контрольном исследовании отмечалась стабилизация заболевания.

Среди всех подтипов рабдомиосарком эмбриональная является наиболее распространенной опухолью мягких тканей среди детей и подростков, составляя 1/3 всех случаев заболевания среди детей в возрасте младше 5 лет. Также стоит отметить, что данный тип опухоли встречается в 20 % случаев рабдомиосарком, выявленных среди взрослого населения. Вторым по распространенности подтипом рабдомиосаркомы является альвеолярная рабдомиосаркома, встречающаяся у лиц более старшего возраста, чем вышеупомянутый подтип, с пиком заболеваемости в возрасте 10–25 лет, однако в литературе встречаются данные о развитии этой опухоли у лиц старше 40 лет. В отличие от предыдущих 2 подтипов плеоморфная рабдомиосаркома встречается преимущественно среди лиц пожилого возраста с преобладанием мужского пола. Наименее распространенным подтипом является склерозирующая рабдомиосаркома [1].

В 2002 г. J. Setterfield и соавт. описали клиническое наблюдение первичной альвеолярной рабдомиосаркомы кожи правой голени у 60-летней пациентки. Также они провели обзор литературы и предоставили сводные данные 16 пациентов с первичными рабдомиосаркомами кожи, среди которых 5, включая упомянутую выше пациентку, были взрослыми [5].

Один из наиболее крупных анализов клинических наблюдений был представлен Т.В. Marburger и соавт. в 2012 г. В данном сообщении описано 11 случаев возникновения первичной рабдомиосаркомы кожи, из них альвеолярная рабдомиосаркома составляет 3 случая и описана только у пациентов детского возраста. В 2 из 3 описанных случаев опухолевый процесс локализовался в дерме, в 1 – в подкожной клетчатке. В 1 из 3 данных клинических наблюдений отмечено прогрессирование заболевания в виде местного рецидива и генерализации процесса. Пациент скончался через 40 мес после постановки диагноза. У взрослых пациентов, упомянутых в исследовании, диагностирована рабдомиосаркома без дополнительных указаний, а также эпителиоидная и плеоморфная рабдомиосаркомы [2], выделенные на то время согласно классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей мягких тканей от 2013 г. [6].

Другой крупный обзор клинических наблюдений первичных рабдомиосарком кожи был опубликован Е. Valério и соавт. в 2020 г. В нем упомянуто 16 клинических наблюдений, однако все они относятся к эпителиоидному типу рабдомиосарком, выделяемых Всемирной организацией здравоохранения до 2020 г. [6, 7].

Также в зарубежной литературе встречаются отдельные клинические наблюдения, в которых описаны первичные рабдомиосаркомы кожи с локализацией опухолевого процесса на лице. В 2009 г. В. Sobanoglu и соавт. описали клиническое наблюдение возникновения первичной альвеолярной саркомы кожи у 27-лет-

него мужчины. По результатам инструментальных методов исследования данные, указывающие на распространенность опухолевого процесса, не были получены. На 1-м этапе лечения пациенту проведено 6 курсов неoadъювантной химиотерапии. После хирургического этапа лечения пациент получал адъювантную химиотерапию с дальнейшим проведением лучевой терапии [8]. В 2018 г. М. Helm и соавт. описали клиническое наблюдение возникновения у 70-летнего пациента первичной плеоморфной рабдомиосаркомы кожи. По результатам планового морфологического и иммуногистохимического исследований у данного пациента диагностирована плеоморфная рабдомиосаркома кожи. Однако по результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией, отмечалась выраженная диссеминация опухолевого процесса, на основании чего после проведения хирургического лечения пациент был направлен в хоспис, где скончался через 10 нед [9].

Альвеолярная рабдомиосаркома чаще всего локализуется в глубоких слоях мягких тканей конечностей, реже – в области головы и шеи, спины и промежности. Данный подтип опухоли характеризуется быстрым ростом первичного опухолевого очага, агрессивным клиническим течением. В настоящее время развитие альвеолярной рабдомиосаркомы связывают с транслокациями $t(2;13)(q36;q14)$, встречающимися в большинстве случаев альвеолярных рабдомиосарком, и $t(1;13)(p36;q14)$. В результате данных мутаций происходит слияние генов *PAX3* или *PAX7*, являющихся факторами транскрипции и играющих значительную роль в миогенезе, с геном *FOXO1*. Данные мутации приводят к формированию химерного гена и синтезу онкопротеина, который активирует многочисленные гены-мишени.

Дифференциальный диагноз первичной рабдомиосаркомы кожи с другими опухолями, такими как метастатические нейроэндокринные опухоли, гемобластозы, периферическая нейроэктодермальная опухоль, нейробластома и мелкоклеточный эккринный рак, проводится на основании результатов иммуногистохимического исследования [5]. Также в настоящее время возможно использование FISH-исследования для выявления транслокаций $t(2;13)(q36;q14)$ и $t(1;13)(p36;q14)$.

В данном сообщении мы описываем редкий клинический случай альвеолярной рабдомиосаркомы с первичной локализацией опухолевого процесса в коже молочной железы. Сложность диагностики в первую очередь связана с редкостью данной формы опухоли, особенно с первичной локализацией в коже, что явилось причиной диагностической ошибки на первом этапе. Опухоль характеризуется агрессивным клиническим течением, которое особенно проявилось после проведенного радикального хирургического лечения. Через 3,5 мес после мастэктомии, в июне, у пациентки

был диагностирован местный рецидив в области послеоперационного рубца, по поводу которого выполнено хирургическое вмешательство, а уже в сентябре

отмечено прогрессирование болезни в виде метастатических очагов в обоих легких, позвонке и коже передней грудной стенки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Choi J.H., Ro J.Y. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected changes and new entities. *Adv Anat Pathol* 2021;28(1):44–58. DOI: 10.1097/PAP.000000000000284
- Marburger T.B., Gardner J.M., Prieto V.G., Billings S.D. Primary cutaneous rhabdomyosarcoma: A clinicopathologic review of 11 cases. *J Cutan Pathol* 2012;39(11):987–95. DOI: 10.1111/cup.12007
- Kim Y.S., Lee J.H., Lee J.Y., Park Y.M. Primary cutaneous rhabdomyosarcoma: Case report and review of published work. *J Dermatol* 2015;42(10):1014, 1015. DOI: 10.1111/1346-8138.13011
- Calvão J., Cardoso C., Ramos L. et al. Primary cutaneous alveolar rhabdomyosarcoma in an adolescent – A challenging diagnosis. *Pediatr Dermatol* 2020;37(1):184–6. DOI: 10.1111/pde.14055
- Setterfield J., Sciort R., Debiec-Rychter M. et al. Primary cutaneous epidermotropic alveolar rhabdomyosarcoma with t(2;13) in an elderly woman: Case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2002;26(7):938–44. DOI: 10.1097/0000478-200207000-00014
- Fletcher C.D.M. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014;64(1):2–11. DOI: 10.1111/his.12267
- Valério E., Almeida C., Neotti T. et al. Epithelioid Rhabdomyosarcoma: Report of a cutaneous case and literature review of a recently described variant of rhabdomyosarcoma. *Am J Dermatopathol* 2020;42:275–9. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001560
- Cobanoglu B., Kandi B., Okur I. Primary cutaneous rhabdomyosarcoma in an adult. *Dermatol Surg* 2009;35(10):1573–5. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01278.x
- Helm M., Vasievich M., Warren C. Primary cutaneous rhabdomyosarcoma: An illustrative case of an uncommon neoplasm. *Int J Dermatol* 2018;57(2):242–4. DOI: 10.1111/ijd.13868

Вклад авторов

В.С. Суркова, А.М. Лаврова: анализ данных литературы, написание и редактирование статьи, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований;

Н.Н. Волченко: финальное редактирование статьи, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований;

Е.А. Никитина, Е.А. Трошенков, Г.Г. Хакимова: редактирование статьи.

Authors' contributions

V.S. Surkova, A.M. Lavrova: analyzing of relevant literature, writing and editing the article, performing of morphological and immunohistochemical examinations;

N.N. Volchenko: final editing of the article, performing of morphological and immunohistochemical examinations;

E.A. Nikitina, E.A. Troshenkov, G.G. Khakimova: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Суркова / V.S. Surkova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>

Н.Н. Волченко / N.N. Volchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>

Е.А. Никитина / E.A. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0003-2838-6817>

Е.А. Трошенков / E.A. Troshenkov: <https://orcid.org/0000-0003-2136-5028>

А.М. Лаврова / A.M. Lavrova: <https://orcid.org/0000-0002-8668-6108>

Г.Г. Хакимова / G.G. Khakimova: <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.05.2022. Принята к публикации: 17.08.2022.

Article submitted: 17.05.2022. Accepted for publication: 17.08.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-78-88



Значение и возможные причины утраты экспрессии гормональных рецепторов при метастатическом раке молочной железы. Фенотипическая эволюция люминального *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы в трижды негативный подтип при метастазировании в легкие и стратегия PARP-ингибирования в ранней линии терапии

А.И. Стукань¹⁻³, З.К. Хачмамук¹, В.В. Антипова¹, А.В. Дзагаштокова¹

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Современные клинические рекомендации указывают на необходимость биопсии метастатического очага при раке молочной железы (РМЖ), однако оптимальная частота повторного молекулярного анализа остается неясной. Различие статуса гормональных рецепторов (ГР) между первичной опухолью и метастатическими очагами имеет прогностическое значение, при этом переход от ГР-положительного РМЖ к трижды негативному фенотипу ассоциируется с худшим клиническим прогнозом. Приобретение экспрессии ГР при первичном трижды негативном РМЖ более благоприятно ввиду широкого спектра опций терапии ГР-положительного РМЖ. За последние несколько лет PARP-ингибиторы стали важной терапевтической опцией терапии различных типов опухолей, включая РМЖ, в том числе и при люминальных подтипах опухоли. Однако некоторые вопросы все еще остаются нерешенными, самые главные из которых – какова оптимальная последовательность применения CDK4/6-ингибиторов в составе комбинированной гормональной терапии и PARP-ингибиторов при люминальных типах *BRCA*-ассоциированного РМЖ и насколько эффективна стратегия PARP-ингибирования после применения комбинированной гормонотерапии совместно с CDK4/6-ингибиторами. Очевидно, что ответы на эти вопросы могут частично быть получены при выполнении биопсии наиболее клинически значимого метастатического очага с подбором терапии согласно фенотипическому суррогатному подтипу. В статье представлен клинический случай фенотипической эволюции ГР-положительного *BRCA1*-ассоциированного РМЖ в трижды негативный фенотип при метастазировании в легкие, но с люминальным фенотипом метастаза опухоли в мягких тканях. Биопсия наиболее клинически значимого очага в легких в данном случае с учетом наличия *BRCA1*-мутации поменяла стратегию ранней линии терапии эстроген-рецептор-положительного заболевания, когда в отсутствие биопсии легких мог быть применен режим комбинированной гормонотерапии с CDK4/6-ингибитором. При этом стратегия применения PARP-ингибитора талазопапиба, который показал эффективность вне зависимости от суррогатного подтипа, безусловно, должна быть применена в ранней линии терапии *BRCA*-ассоциированного заболевания с утратой экспрессии рецепторов к эстрогену. Несмотря на люминальный фенотип метастаза в мягких тканях спины и неизвестный статус костных метастазов, препарат демонстрирует эффективность в отношении и этих очагов. Необходимо отметить, что установлены частичный ответ по критериям RECIST 1.1, улучшение общесоматического статуса пациентки, качества жизни и исчезновение болевого синдрома через 10 нед терапии. Продолжительность ответа при этом составила беспрецедентные 10 мес.

Ключевые слова: эстрогеновый рецептор альфа, рецепторы к прогестерону, утрата экспрессии эстрогеновых рецепторов, люминальный фенотип, *BRCA1*-ассоциированный рак молочной железы, PARP-ингибитор, талазопапиб

Для цитирования: Стукань А.И., Хачмамук З.К., Антипова В.В., Дзагаштокова А.В. Значение и возможные причины утраты экспрессии гормональных рецепторов при метастатическом раке молочной железы. Фенотипическая эволюция люминального *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы в трижды негативный подтип при метастазировании в легкие и стратегия PARP-ингибирования в ранней линии терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):78–88. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-78-88

Significance and possible causes of hormone receptor expression loss in metastatic breast cancer. Phenotypic evolution of luminal *BRCA1*-associated breast cancer to triple negative subtype in lung metastasis and PARP inhibition strategy in early-line therapy

A. I. Stukan^{1–3}, Z. K. Khachmamuk¹, V. V. Antipova¹, A. V. Dzagashokova¹

¹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

²Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

³N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Current clinical recommendations indicate the need for a biopsy of a metastatic focus in metastatic breast cancer (BC), but the optimal frequency of additional molecular analysis remains unclear. The discordance of hormonal receptors (HR) between the primary tumor and metastatic foci has prognostic significance, while the transition from HR-positive BC to a triple negative phenotype is associated with a worse clinical prognosis. Acquisition of HR expression in primary triple negative BC is more favorable due to the wide range of options for HR-positive BC treatment. Over the past few years, PARP inhibitors have become an important therapeutic option for the treatment of various tumor types, including BC and luminal surrogate subtypes. However, some questions still remain unresolved, the most important of which are: what is the optimal sequence of the use of CDK4/6 inhibitors as part of combined hormone therapy and PARP inhibitors in luminal types of *BRCA*-associated BC and how effective is the strategy of PARP inhibition after the use of combined hormone therapy with CDK4/6 inhibitors? It is obvious that the answers to the questions can be partially obtained by performing a biopsy of the most clinically significant metastatic focus and selecting therapy according to the phenotypic surrogate subtype. A clinical case of the phenotypic evolution of HR-positive *BRCA1*-associated BC into a triple negative phenotype during metastasis to the lungs and the luminal phenotype of tumor metastasis in soft tissues is presented. Biopsy of the most clinically significant metastatic lesion in the lungs in this case changed the strategy of early-line therapy for estrogen-receptor-positive disease, when in the absence of a biopsy, a combined hormone therapy regimen with CDK4/6 inhibitors could be applied. At the same time, the strategy of using PARP inhibitor talazoparib, which has shown efficacy in all surrogate subtypes, should certainly be prescribed in the early line of therapy for *BRCA*-associated disease with loss of estrogen receptor expression. Despite the luminal phenotype of metastasis in the soft tissues of the back and the unknown status of bone metastases, the drug demonstrates efficacy in these cases as well. It should be noted that partial response according to RECIST 1.1 months with an improvement in the quality of life and the disappearance of pain syndrome was evaluated after 10 weeks of treatment. The response duration was an unprecedented 10 months.

Keywords: estrogen receptor alpha, progesterone receptors, loss of estrogen receptor expression, luminal phenotype, *BRCA1*-associated breast cancer, PARP inhibitor, talazoparib

For citation: Stukan A.I., Khachmamuk Z.K., Antipova V.V., Dzagashokova A.V. Significance and possible causes of hormone receptor expression loss in metastatic breast cancer. Phenotypic evolution of luminal *BRCA1*-associated breast cancer to triple negative subtype in lung metastasis and PARP inhibition strategy in early-line therapy. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):78–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-78-88

Современная стратегия терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ) базируется на необходимости биопсии метастатического очага с целью персонализации терапии ввиду возможности наличия опухоли второй локализации, а также изменения рецепторного статуса при прогрессировании опухолевого процесса. Предполагается, что метастаз РМЖ с отрицательным к эстрогеновым рецепторам (ЭР) феноти-

пом возникает путем биологических модификаций клеток ЭР-положительного РМЖ. Поэтому изучение механизмов, ответственных за изменение статуса рецепторов стероидных гормонов, может играть существенную роль в разработке эффективных терапевтических стратегий терапии ЭР-отрицательного РМЖ. Однако конверсия суррогатного фенотипа может возникать на разных этапах прогрессирования РМЖ,

что говорит о разных молекулярных механизмах [1, 2]. В частности, остается непонятным, является ли изменение рецепторного статуса опухоли процессом ее естественной эволюции или же происходит в результате клональной селекции при эстрогенной депривации. Рассматривается роль микроокружения опухоли в этом процессе, а также роль адаптивного иммунного ответа на лекарственную терапию [3, 4]. В ретроспективном исследовании С. Simmons и соавт. у 20 % пациентов с метастатическим РМЖ тактика лечения подверглась пересмотру именно по результатам биопсии 1 метастатического очага с оценкой экспрессии рецепторного статуса [5]. Современные клинические рекомендации свидетельствуют о необходимости биопсии опухоли при каждом прогрессировании, но оптимальная частота повторного молекулярного анализа остается неясной [6]. Различие статуса гормональных рецепторов (ГР) между первичной опухолью и метастатическими очагами имеет прогностическое значение, при этом переход от ГР-положительного РМЖ к трижды негативному (ТН) фенотипу ассоциируется с худшим клиническим прогнозом. Приобретение экспрессии ГР при первичном ТН РМЖ более благоприятно ввиду широкого спектра опций терапии ГР-положительного РМЖ. В метаанализе изменения экспрессии рецепторов ЭРа проанализировано 33 исследования, в которые в целом включено 4200 пациентов. Частота изменения статуса ЭРа в образцах первичной и рецидивной опухоли составила 20 %. Утрата экспрессии рецепторов выявлена у 24 % пациентов, а появление экспрессии — у 14 %. Изменение статуса рецепторов к прогестерону (РП) оценивалось в 24 исследованиях с включением 2739 пациентов. Частота изменения экспрессии составила 33 % случаев с утратой экспрессии в 46 % и появлением экспрессии в 15 % случаев ($p < 0,0001$). Частота дискордантности экспрессии ЭРа не различалась при локорегионарном рецидиве и отдаленных метастазах, однако частота различий в экспрессии РП была выше в отдаленных метастазах в сравнении с локорегионарным прогрессированием (41 % против 26 % соответственно). По данным приведенного метаанализа, не выявлено влияния различий в рецепторном статусе на показатели выживаемости [7]. Тем не менее в исследовании М. V. Dieci и соавт. утрата экспрессии ГР коррелировала с низкими показателями выживаемости [8].

Открытым остается вопрос, происходит ли чаще изменение рецепторного статуса рецидива опухоли РМЖ именно в условиях послеоперационной системной терапии. В ретроспективном исследовании Т. Kuuskasjärvi и соавт. с включением 50 пациентов без адъювантного лечения частота различий в рецепторном статусе между первичными образцами РМЖ и рецидивной опухолью РМЖ составила 36 %, что было связано с утратой экспрессии ЭРа и/или РП [9]. Потеря

экспрессии ЭРа при рецидивирующем РМЖ связана с отсутствием эффекта от гормонотерапии, при этом только 12,5 % пациентов с ЭР-отрицательными опухолями ответили на терапию тамоксифеном по сравнению с 74 % больных с ЭР-положительными метастазами РМЖ. В ретроспективном исследовании Е. Е. Lower и соавт. сравнивалась экспрессия ГР первичного и метастатического РМЖ у 200 пациентов, 167 из которых получали адъювантное лечение: 102 — только химиотерапию, остальные 65 — тамоксифен в монорежиме или в сочетании с другими методами терапии [10]. Авторы выявили дискордантность экспрессии рецепторов ЭРа в 30 % случаев, при этом утрата экспрессии рецепторов обнаружена у 19,5 % пациентов. Больные, получившие тамоксифен, демонстрировали потерю экспрессии ЭРа в 34 % случаев, а в случае отсутствия тамоксифена в адъювантном режиме потеря экспрессии ЭРа выявлена у 38 % пациентов [11].

Однако методы выявления гетерогенности рецепторного статуса при различных метастатических очагах, безусловно, должны быть оптимизированы. Вероятно, выявление циркулирующих опухолевых клеток внесет свой вклад в анализ гетерогенности опухолей [12]. Тем не менее не установлена взаимосвязь между экспрессией ЭРа на циркулирующих опухолевых клетках и наличием специфических метастатических очагов. Также неясно, в равной ли степени циркулирующие опухолевые клетки представляют биологически гетерогенные метастатические очаги и наиболее биологически агрессивные опухолевые клоны.

Другой подход может заключаться в разработке и совершенствовании методов визуализации экспрессии ЭРа *in vivo* в метастазах. Среди этих методов выполнение совмещенной с компьютерной томографией (КТ) позитронно-эмиссионной томографии с 16α - ^{18}F -фтор- 17β -эстрадиолом (fluoroestradiol, FES) может точно определить локализацию опухолевых очагов, экспрессирующих ЭРа, а также прогнозировать чувствительность к эндокринотерапии [13]. В исследовании Н. Linden и соавт. сообщалось об отсутствии поглощения FES по крайней мере в 1 метастатическом очаге у 10 % пациентов с первичным ЭР-положительным РМЖ, что отражает наличие различных опухолевых клонов [14]. И наоборот, снижение avidности FES во время эндокринотерапии может быть связано с конкурентной связью рецепторов и/или потерей их экспрессии.

Молекулярные механизмы потери экспрессии ГР при РМЖ. В исследованиях показана роль нарушений в гене ЭРа (*ESR1*), вызывающих резистентность к гормонотерапии. К этим событиям можно отнести генные мутации, приводящие к активности или экспрессии ЭРа [15] (рис. 1). Однако при потере гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) *ESR1*, происходящей

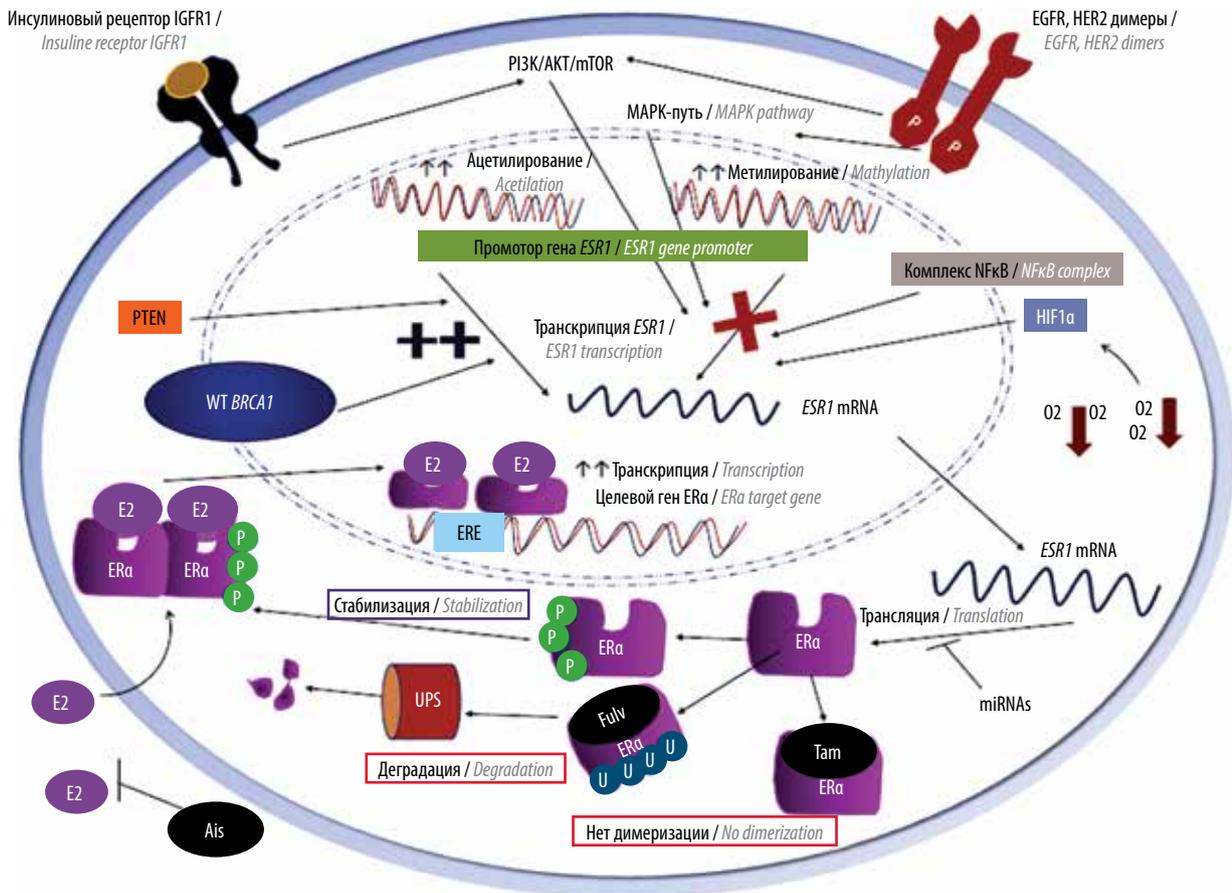


Рис. 1. Механизмы, регулирующие модификацию эстрогеновых рецепторов альфа при гормон-рецептор-положительном BRCA1-ассоциированном раке молочной железы. E2 – эстрадиол; ERα – эстрогеновый рецептор альфа; ERE – элементы реагирования на эстроген; Ais – ингибиторы ароматазы; Fulv – фулвестрант; miRNAs – микроРНК; mRNA – матричная РНК; P – фосфатная группа; PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; Tam – тамоксифен; U – убиквитин; UPS – протеасомная система убиквитина; WT – «дикий тип»

Fig. 1. Mechanisms regulating the modification of estrogen receptors alpha in hormone-receptor-positive BRCA1-associated breast cancer. E2 – estradiol; ERα – estrogen receptor alpha; ERE – estrogen response elements; Ais – aromatase inhibitors; Fulv – fulvestrant; miRNAs – micro RNAs; mRNA – matrix RNA; P – a phosphate group; PTEN – homologue of phosphatase and tensin; Tam – tamoxifen; U – ubiquitin; UPS – ubiquitin proteasome system; WT – wild type

в 18 % случаев РМЖ, а также в случаях возникновения делеции, вставки, перестройки или полиморфизма гена *ESR1* обычно не происходит потери экспрессии ЭР α .

Так, лишь в нескольких исследованиях подтверждается развитие резистентности РМЖ к эндокринотерапии в результате снижения функции ЭР α ввиду гомозиготной делеции гена *ESR1* или LOH с инактивирующими мутациями в оставшемся аллеле [16–18]. Ген, кодирующий рецепторы прогестерона (*PGR*), расположен на хромосоме 11q22–23 и существует в 2 изоформах: А и В, которые выполняют разные биологические функции. РП-А являются репрессорами транскрипции ЭР α и РП-В, которые выступают активаторами транскрипции. Экспрессия РП индуцирована ЭР α , а РП связываются с ЭР α и модулируют их сигнальный механизм [19] (рис. 2). Как и в случае гена *ESR1*, *PGR* также редко мутирует при первичном РМЖ, а связь между мутациями *PGR* и потерей экспрессии белка РП остается

неопределенной. С другой стороны, LOH гена *PGR* встречается примерно в 18–40 % случаев ЭР-положительного РМЖ и ассоциируется с потерей экспрессии белка РП [20, 21].

Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии стероидных гормонов. Промоторы генов *ESR1* и *PGR* циклически подвергаются метилированию/деметилованию CpG-динуклеотидов, влияя на синтез ЭР α и РП, а также передачу сигналов рецепторов в клетках ГР-положительного РМЖ. При метилировании промотора гена *ESR1* некоторые факторы транскрипции, такие как AP2, больше не способны рекрутироваться в *ESR1*-локус ДНК, что приводит к ингибированию транскрипции *ESR1* [22–25]. Было показано, что транскрипционный фактор ZEB1 (Zinc-finger E-box binding homebox 1) снижает активность транскрипции *ESR1* путем образования комплекса ZEB1/ДНК-метилтрансферазы (DNMT) 3B/гистондеацетилазы 1 (HDAC-1) на промоторе *ESR1*, что в конечном итоге

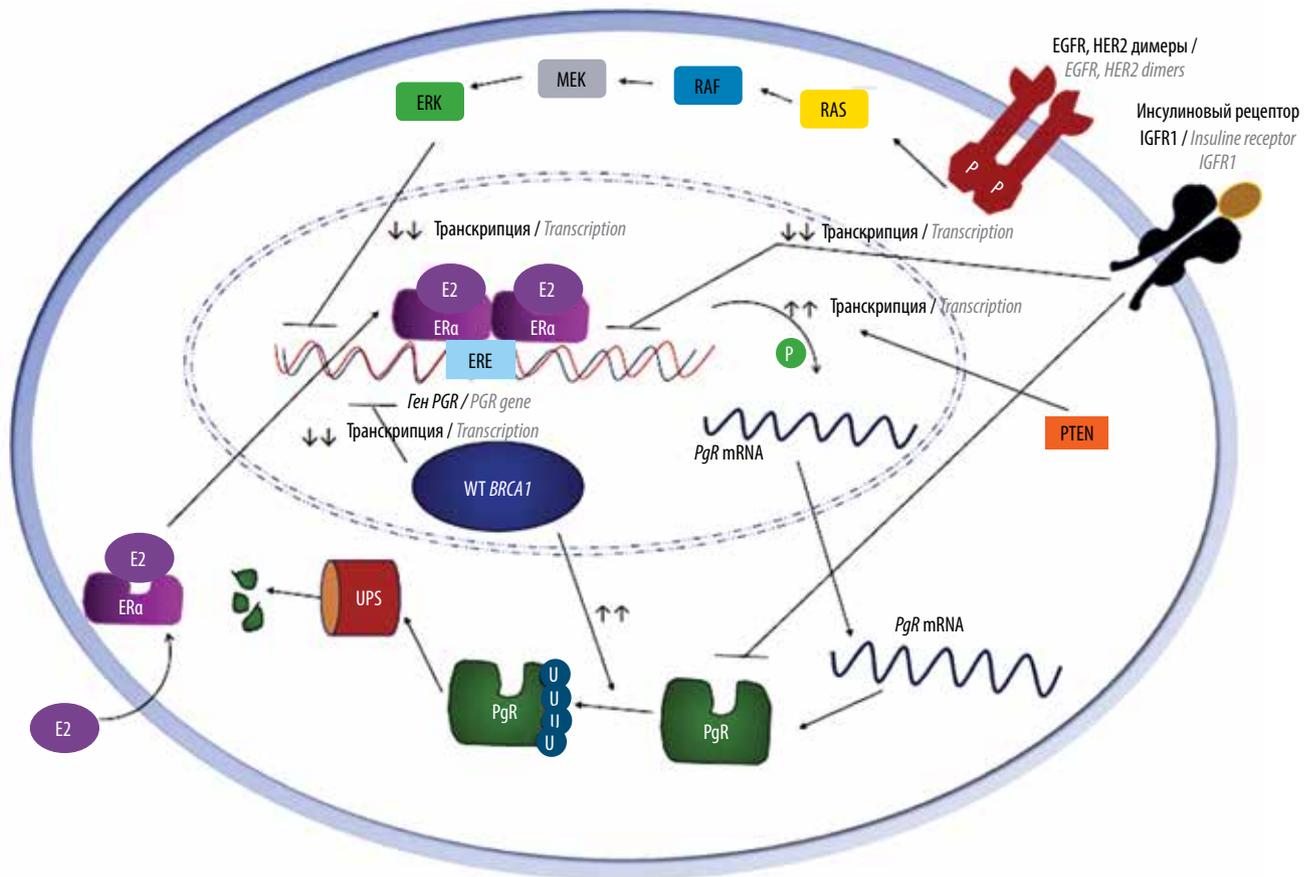


Рис. 2. Механизмы регуляции транскрипции гена *PGR*. Трансляция мРНК гена *PGR* и посттрансляционные изменения рецепторов прогестерона при гормон-рецептор-положительном *BRCA1*-ассоциированном раке молочной железы. *E2* – эстрадиол; *ERα* – эстрогеновый рецептор альфа; *ERE* – элементы реагирования на эстроген; *PTEN* – гомолог фосфатазы и тензина; *U* – убиквитин; *UPS* – протеасомная система убиквитина; *WT* – «дикий тип»; *mRNA* – матричная РНК

Fig. 2. Mechanisms of regulation of transcription of the *PGR* gene. *PGR* mRNA translation and post-translational changes in progesterone receptors in hormone-receptor-positive *BRCA1*-associated breast cancer. *E2* – estradiol; *ERα* – estrogen receptor alpha; *ERE* – estrogen response elements; *PTEN* – homologue of phosphatase and tensin; *U* – ubiquitin; *UPS* – ubiquitin proteasome system; *WT* – wild type; *mRNA* – matrix RNA

приводит к его гиперметилированию [26]. Показано, что усиление деацетилирования гистонов ограничивает транскрипцию *ESR1* за счет конденсации структуры нуклеосомы. В клетках ГР-положительного РМЖ потеря ЭР-опосредованной передачи сигналов также приводит к остановке транскрипции гена *PGR*. Этот процесс включает рекрутирование поликомб-репрессоров и гистоновых деацетилаз к промотору гена *PGR*, а также метилирование промотора *PGR*. При этом 3 чувствительных к метилированию сайта рестрикции в CpG-островках гена *PGR* не метилированы в нормальной молочной железе и в клетках РМЖ с экспрессией ПР. Однако они гиперметилированы примерно в 40 % образцов РМЖ без экспрессии ПР. Эти данные свидетельствуют о том, что гиперметилирование CpG-островков гена *PGR* связано с отсутствием экспрессии ПР во многих опухолях РМЖ [6].

Сигнальный механизм факторов роста в регуляции экспрессии стероидных гормонов. В исследованиях показана отрицательная корреляция между экспрессией

и активацией ЭРα и сигнальными каскадами PI3K/АКТ/mTORC1 и MAPK. А. Perren и соавт. показали, что потеря функции гомолога фосфатазы и тензина (*PTEN*), ингибитора оси PI3K/АКТ/mTORC1, коррелировала с потерей экспрессии как ЭРα, так и РП в первичных образцах РМЖ. Однако есть данные о том, что LOH гена *PTEN*, которая встречается примерно в 30–40 % случаев спорадического РМЖ, связана с более высокой степенью дифференцировки опухоли и потерей экспрессии РП, но не экспрессии ЭРα. Кроме этого, кратковременное влияние инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I), эпидермального фактора роста (EGF) и херегулина способно снизить уровни мРНК РП и уровень РП в клеточных линиях РМЖ.

Гиперактивация сигнального механизма MAPK в результате гиперэкспрессии EGFR или c-erbB-2 приводит к подавлению экспрессии ЭРα. В частности, экспрессия EGFR в клеточных линиях РМЖ человека и в образцах РМЖ обратно коррелирует с экспрессией

ЭР α в основном в результате снижения уровней мРНК EGFR, индуцированного активацией сигнального механизма ЭР α . Гиперэкспрессия или aberrантная активация HER2/neu вызывает снижение активности сигнального механизма ГР через сигнальный путь PI3K/AKT/mTORC1, в частности, как при AKT-опосредованном снижении экспрессии белка FOXO3a, так и через сигнальный путь MAPK [6]. Это может отчасти объяснить более низкий уровень экспрессии ЭР α при ЭР-положительном/HER2/neu-положительном РМЖ в сравнении с ЭР-положительным/HER2/neu-отрицательным РМЖ. Также эти опухоли устойчивы к эндокринотерапии в отсутствие сопутствующего ингибирования HER2 [27]. На клеточных линиях РМЖ показано, что экспрессия гена *MAPK*, подтвержденная профилем мРНК, активирована в ЭР-отрицательном РМЖ. Подавление экспрессии ЭР α , связанное с активностью MAPK-сигнального механизма, обратимо и динамично, а ингибирование пути MAPK приводит к появлению экспрессии ЭР α на клеточных линиях MCF-7. Ядерный фактор κ B (NF- κ B) входит в семейство факторов транскрипции и также может способствовать подавлению экспрессии ЭР α . В клеточных линиях ЭР-отрицательного РМЖ NF- κ B часто оказывается активирован, в отличие от ЭР α -положительного HER2-отрицательного РМЖ. Отсутствие экспрессии или низкая экспрессия NF- κ B обнаруживается в ЭР α -положительных/HER2/neu-отрицательных клеточных линиях РМЖ человека [28]. В исследовании, в котором изучен 81 образец первичной опухоли РМЖ человека, было показано, что более высокая активность NF- κ B достоверно коррелирует с низкими уровнями экспрессии ЭР α [29]. Активация NF- κ B при ЭР α -отрицательном РМЖ может быть следствием гиперактивации MAPK и зависеть от сигнального пути PI3K/AKT/mTORC1 [30, 31]. Эти данные согласуются с активацией сигнальных механизмов MAPK и PI3K/AKT/mTORC1 при ГР-отрицательном РМЖ [32].

Герминальные мутации *BRCA1* и экспрессия ГР. Около 10–20 % опухолей РМЖ у носителей патогенных герминальных мутаций *BRCA1* экспрессируют ЭР α . ЭР-положительный *BRCA1*-ассоциированный РМЖ обычно демонстрирует агрессивное биологическое и клиническое поведение, включая более низкую дифференцировку и высокий индекс пролиферативной активности, в сравнении со спорадическим ЭР-положительным РМЖ [33]. В дополнение к своей роли в ответе на повреждение ДНК, *BRCA1* непосредственно участвует в регуляции транскрипции генов в раковых клетках, частично как компонент ферментного комплекса РНК-полимеразы 2 посредством его взаимодействия с РНК-хеликазой А. В исследовании А.М. Nosey и соавт. было показано, что *BRCA1* «дикого типа» напрямую активирует транскрипцию гена *ESR1*, связываясь с промотором *ESR1* и рекрутируя

Oct1. Вследствие *BRCA1*-индуцированной транскрипции *ESR1* опухоли больных РМЖ – носителей инактивирующих ГМ *BRCA1* могут демонстрировать низкую экспрессию ЭР α в результате потери *BRCA1*-опосредованной транскрипции *ESR1*. Однако и при «диком типе» гена *BRCA1* может наблюдаться снижение уровня белка гена *BRCA1* или активации *BRCA1* в клетках РМЖ. Это наблюдается в результате генетических или эпигенетических механизмов, таких как LOH гена *BRCA1*, гиперметилование промотора *BRCA1* или репрессия транскрипции. Следствием этих событий может быть снижение уровня транскрипции гена *ESR1* и уровней белка ЭР α . Следовательно, даже при спорадическом канцерогенезе РМЖ уровень экспрессии ЭР α может снижаться в процессе клинического развития заболевания в результате понижения уровня экспрессии и активности *BRCA1*. Также было показано, что уровни экспрессии мРНК *BRCA1* положительно коррелируют с уровнями мРНК *ESR1* у пациентов со спорадическим РМЖ, в то время как снижение уровня или активации *BRCA1* наблюдается при спорадическом РМЖ во время опухолевого прогрессирования или под влиянием терапии, приводя к потере экспрессии ЭР α [6]. Что касается экспрессии РП, *BRCA1* «дикого типа» регулирует уровни РП, модулируя активность убиквитинлигазы E3. Белок гена *BRCA1* способствует убиквитинированию и деградации белка РП, а также воздействует на гены-мишени РП, индуцируя сайленсинг хроматина в области промоторов, регулируемых РП с участием комплекса *BRCA1/BARD1* [34].

Приводим клинический пример эволюции люминального В-подтипа *BRCA1*-ассоциированного РМЖ в ТН фенотип при метастазировании в легкие и эффективности PARP-ингибитора талазопариба.

Клинический случай

В клинический онкологический диспансер № 1 в 2019 г. обратилась пациентка 1985 г. р. с новообразованием левой молочной железы. Выполнены дообследование, core-биопсия опухоли молочной железы слева. По данным патогистологического исследования (ПГИ) № 1070 от 10.06.2019 морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют очагу инфильтрирующей карциномы молочной железы неспецифического типа; ЭР 20 %, ПР–, G3 p63–, SMA–, Her2/neu 0, Ki-67 – 60 %. Установлен диагноз РМЖ T2N0M0 G₃ IIA стадии. Сопутствующий диагноз: хронический вирусный гепатит В минимальной степени активности. С июля 2019 г. по октябрь 2019 г. проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме: доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, интервал 21 день. Также при проведении анализа на мутации *BRCA1/2* лимфоцитов периферической крови методом полимеразной цепной реакции выявлена мутация в гене *BRCA1* 4153delA. По данным промежуточного обследования (КТ головного мозга,

органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства 23.10.2019) в левой молочной железе выявлено новообразование размером $21,5 \times 18,5$ мм с четкими ровными контурами, в чашечке правой почки – конкремент 0,2 см. Признаков патологических изменений не выявлено. Назначено проведение монокимиотерапии (МХТ) паклитакселом 80 мг/м^2 еженедельно с ноября 2019 г. по январь 2020 г. В марте 2020 г. выполнено хирургическое лечение – радикальная резекция левой молочной железы с регионарной лимфаденэктомией. По данным ПГИ послеоперационного материала № 28388 от 31.03.2020 выявлен рост опухоли солидно-трабекулярного строения с некрозами, без лимфоваскулярной инвазии и перинеуральной инвазии, клеточность – 80 %, RCB II.

Далее в адьювантном режиме пациентке назначены овариальная супрессия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и антиэстрогенная терапия тамоксифеном 20 мг по м/ж. С 3 по 30 июня 2020 г. проведена дистанционная лучевая терапия в режиме ускоренного фракционирования в суммарной очаговой дозе 45 Гр на область левой молочной железы, подключичную и левую шейно-надключичную области, суммарная очаговая доза – 40 Гр.

Пациентка находилась под динамическим наблюдением онколога. В феврале 2021 г. по данным ультразвукового исследования в проекции послеоперационного рубца объемные новообразования не лоцировались, выявлено единичное жидкостное скопление размером 4,2 мм. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия – данных, указывающих на неопластические клетки, не получено. Однако по данным КТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (14.04.2021) выявлены метастатические очаги в легких и патологическое новообразование в левой молочной железе.

В мае 2021 г. пациентка обратилась в Центр грудной хирургии ГБУЗ НИИ ККБ1, где ей была выполнена фибробронхоскопия с биопсией. По данным фибробронхоскопии слева на латеральной стенке бронха базальных сегментов в 0,3 см от устья Б6 визуализировано устье дополнительного бронха, просвет щелевидно сужен за счет разрастания опухолевой ткани. По данным ПГИ № 1588 от 21.05.2021 выявлена низкодифференцированная аденокарцинома; ЭР–, РП–, HER2/neu 0, Ki-67 – 70 %. Также в ГБУЗ КОД № 1 выполнен пересмотр гистологического материала метастаза. ПГИ № 12848/21, иммуногистохимическое исследование № 1598 от 13.05.2021: во фрагменте фиброзной ткани рост опухоли трабекулярного строения из атипичных гиперхромных клеток со скудной цитоплазмой, слабым ядерным полиморфизмом и низкой митотической активностью. Иммуногистохимически: GATA3 clone L05–823 – положительно; cyto-keratin 7 clone SP52 – положительно; mamtaglobin clone 31A5; P63 – отрицательно; TTF1 clone 8G7G3/1 – отрицательно; CD56 clone MRQ42 – отрицательно; su-

naptophysin clone SP11 – отрицательно; ЭР–; РП–; HER2/neu–; Ki-67 – 70 %. В гистологическом заключении описана инфильтрирующая карцинома неспецифического типа.

Также выполнен анализ экспрессии PD-L1 на иммунных клетках для решения вопроса об иммунотерапии 1-й линии (sp142), экспрессия (IC) составила <1 %.

По поводу прогрессирования на фоне 1-й линии терапии с июня 2021 г. назначено проведение МХТ капецитабином 2500 мг/м^2 в 1–14-й дни, курс 21 день. По данным контрольного обследования после окончания 3 курсов МХТ (сентябрь 2021 г.) при проведении КТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (14.09.2021) – КТ-признаки новообразования в левом надпочечнике (13 и 15 мм); литический костный процесс в телах позвонков ТН7 и ТН10, крыле подвздошной кости, крыше вертлужной впадины с мягкотканым компонентом; кистозная трансформация придатков матки. Выявлено новообразование мягких тканей надлопаточной области. Выполнена биопсия новообразования. ПГИ метастаза гормон-зависимой карциномы, иммуногистохимически: ЭР 40 %, РП–, HER2/neu–, Ki-67 – 80 %, GATA3–, cyto-keratin AE1/AE3+. Таким образом, отмечено прогрессирование по критериям RECIST 1.1 – увеличение размеров целевых очагов на 30 %, появление новых метастазов. Общесоматический статус пациентки на момент прогрессирования на фоне 1-й линии МХТ – ECOG 2, с болевым синдромом по визуально-аналоговой шкале 40 %. Для уточнения характера новообразований также выполнена совмещенная с КТ позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (05.10.2021), диагностировано мультифокальное поражение обоих легких, с повышенной фиксацией ^{18}F -фтордезоксиглюкозы размерами до 38 мм в корне левого легкого, $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,9$; 38×38 мм справа S9, 20×19 мм, $\text{SUV}_{\text{max}} = 7$. Множественное поражение костей (позвоночник, кости таза, ребра, лопатка, бедренные и плечевые кости с 2 сторон с повышенной фиксацией ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (S1, $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,2$)).

В качестве 2-й линии терапии с октября 2021 г. назначен PARP-ингибитор талазопариб 1 мг/сут на фоне приема остеомодифицирующего агента золедроновой кислоты 4 мг 1 раз в 28 дней. При промежуточном обследовании по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (январь 2022 г.) выявлены частичный ответ опухоли на терапию, уменьшение сумм максимальных диаметров целевых очагов в легких на 68 %. Отмечено улучшение общего состояния пациентки, уменьшение болевого синдрома. КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (10.06.2022): выявлены частичный ответ опухоли на терапию, уменьшение сумм максимальных диаметров целевых очагов в легких на 78 %, нарастание склеротизации костного процесса, кистозная трансформация придатков матки. По данным ультразвукового исследования и при объективном

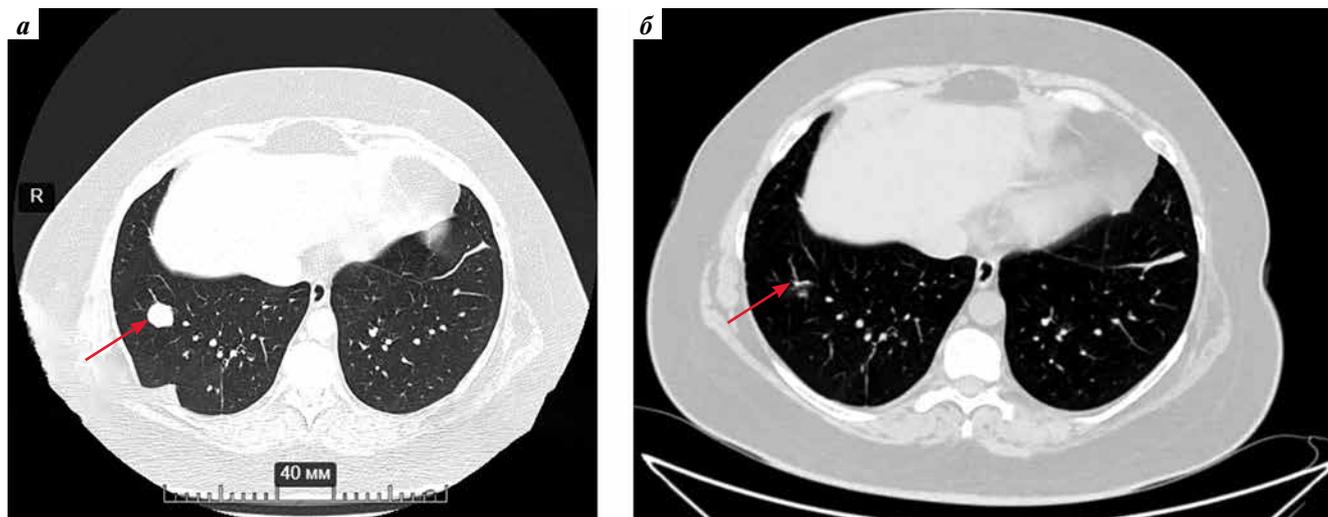


Рис. 3. Динамика метастаза (указан стрелкой) в сегменте 8 правого легкого: а – сентябрь 2021 г.; б – июль 2022 г.
Fig. 3. Dynamics of metastasis (arrow) in segment 8 of the right lung: а – September 2021; б – July 2022

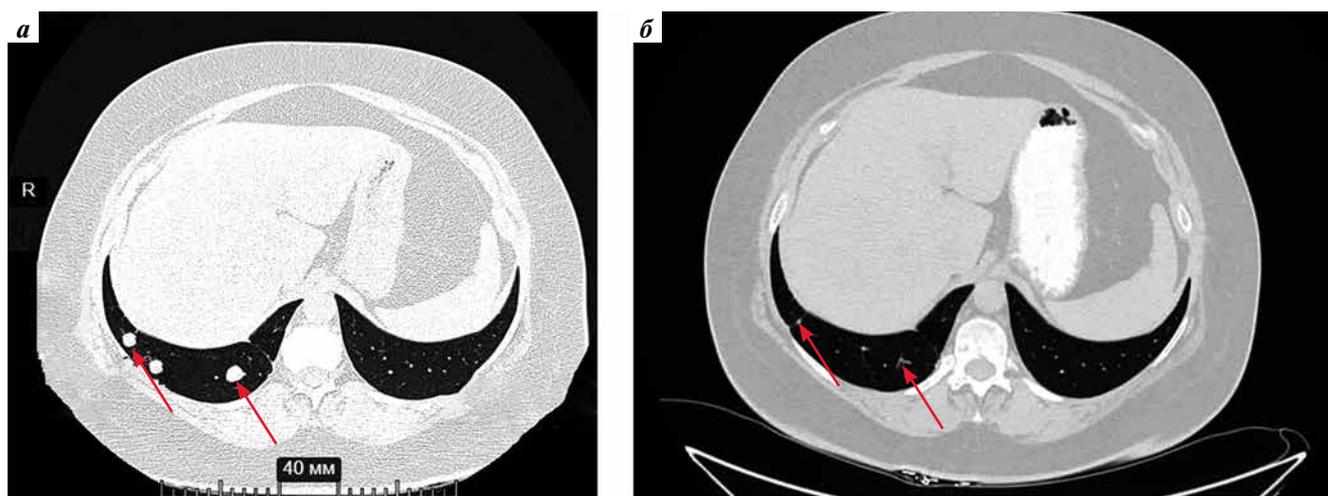


Рис. 4. Динамика метастазов (указаны стрелками) в сегментах 9, 10 правого легкого: а – сентябрь 2021 г.; б – июль 2022 г.
Fig. 4. Dynamics of metastasis (arrows) in segments 9, 10 of the right lung: а – September 2021; б – July 2022

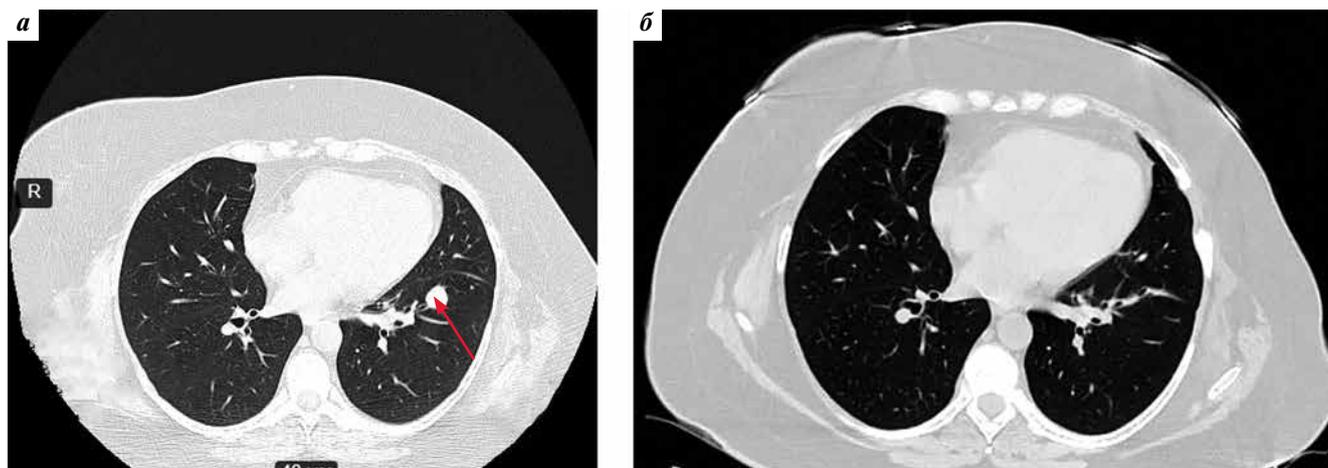


Рис. 5. Динамика уменьшения метастаза (указан стрелкой) в сегменте 8 левого легкого: а – сентябрь 2021 г.; б – июль 2022 г.
Fig. 5. Dynamics of metastasis (arrow) reduction in segment 8 of the left lung: а – September 2021; б – July 2022

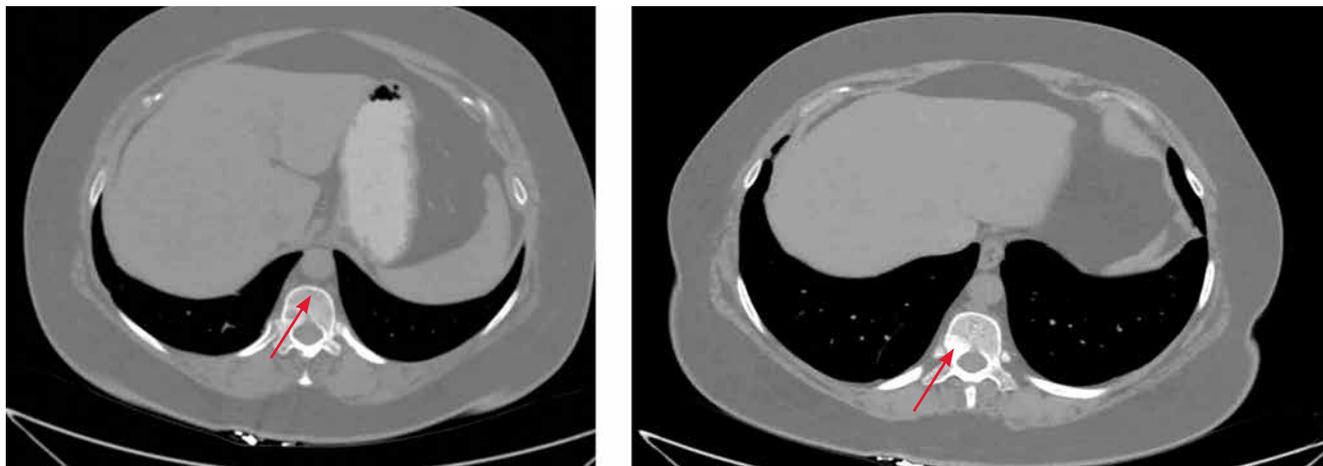


Рис. 6. Метастазы со склеротизацией (указаны стрелкой) в грудных позвонках ТН7, ТН10 (июль 2022 г.)

Fig. 6. Metastases with sclerotization (arrow) in the thoracic vertebrae ТН7, ТН10 (July 2022)

осмотре отмечено уменьшение метастаза мягких тканей спины. Динамика опухолевого процесса по данным КТ представлена на рис. 3–6.

За последние несколько лет PARP-ингибиторы стали важной терапевтической опцией терапии различных типов опухолей, включая РМЖ. В нескольких клинических исследованиях III фазы продемонстрирована эффективность PARP-ингибирования при ЭР-положительном/HER2-отрицательном РМЖ на ранних стадиях и при метастатическом РМЖ у носителей герминальных мутаций *BRCA1/2*. Однако некоторые вопросы все еще остаются нерешенными, самые главные из которых – какова оптимальная последовательность применения CDK4/6-ингибиторов в составе комбинированной гормональной терапии и PARP-ингибиторов при люминальных типах *BRCA*-ассоциированного метастатического РМЖ, и насколько эффективна стратегия PARP-ингибирования после применения комбинированной гормонотерапии совместно с CDK4/6-ингибиторами. Очевидно, что частично эти вопросы могут быть сняты путем выполнения биопсии наиболее клинически значимого метастатического очага и подбором терапии согласно фенотипическому суррогатному подтипу. Представленный клинический случай демонстрирует фенотипическую эволюцию ГР-положительного *BRCA1*-ассоциированного РМЖ в ТН фенотип при метастазировании в легкие. Биопсия метастатического очага в данном случае поменяла стратегию ранней линии лечения ЭР-положительного заболевания, когда в отсутствие биопсии мог быть применен режим комбинированной гормонотерапии с CDK4/6-ингибиторами. Однако химиотерапия капецитабином 2500 мг/м² в 1–14-й дни в 1-й линии не была эффективной. При этом применение PARP-ингибитора талазопариба, безусловно, должно быть назначено в ранней линии терапии *BRCA*-ассоциированного заболевания, тем более с утратой

экспрессии ЭР. Несмотря на люминальный фенотип метастаза в мягких тканях спины и неизвестный статус костных метастазов, препарат демонстрирует эффективность и в этих случаях. Необходимо отметить, что продолжительность ответа на терапию составила беспрецедентные 10 мес с улучшением качества жизни пациентки и отсутствием болевого синдрома.

PARP-ингибитор талазопариб продемонстрировал эффективность в открытом рандомизированном международном исследовании III фазы EMBRACA, где сравнивался с терапией по выбору врача (ТВВ), включавшей капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорелбин, у пациентов с HER2-отрицательным местнораспространенным или метастатическим РМЖ с ГМ *BRCA*. С октября 2013 г. по апрель 2017 г. рандомизирован 431 пациент (287 – в группу талазопариба, 144 – в группу ТВВ). При применении талазопариба медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,6 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,2–9,3) в сравнении с 5,6 мес (95 % ДИ 4,2–6,7) при ТВВ (отношение рисков (ОР) 0,54; 95 % ДИ 0,413–0,711; $p < 0,001$). Кроме того, частота объективного ответа (ЧОО) в случае применения талазопариба составила 62,6 % в сравнении с 27,2 % при ТВВ ($p < 0,001$) [35]. У больных люминальным метастатическим РМЖ, ассоциированным с герминальными мутациями *BRCA1/2*, получавших талазопариб и ТВВ, выживаемость без прогрессирования составила 9,4 и 6,7 мес (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,32–0,71; $p = 0,0002$) соответственно. ЧОО у данной категории больных в группе талазопариба составила 63,2 %, а в группе ТВВ – 37,9 % (отношение шансов 2,89; 95 % ДИ 1,43–5,83). У пациентов с ТН фенотипом медиана выживаемости без прогрессирования в случае назначения талазопариба и ТВВ составила 5,9 и 2,9 мес (ОР 0,607; 95 % ДИ 0,41–0,87; $p = 0,0075$) соответственно. ЧОО в этой подгруппе пациентов составила 61,8 % у получавших талазопариб и 12,5 % у получавших ТВВ

(отношение шансов 11,89; 95 % ДИ 4,54–41,37) [36]. Группа по оценке безопасности включала 286 пациентов, получавших талазопариб, и 126 больных, получавших ТВВ (капецитабин – 44 %; эрибулин – 40 %; гемцитабин – 10 %; винорелбин – 7 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении талазопариба были гематологические (у 195 (68,2 %) пациентов), которые обычно возникали в течение первых 3–4 мес приема препарата. Анемия III–IV степени продолжалась около 7 дней в обеих группах. В общей сложности у 150 (52,4 %) пациентов, получавших талазопариб, наблюдались нежелательные явления, приведшие к снижению дозы. Однако применение талазопариба, как

правило, ассоциировалось с более низкой частотой госпитализаций и применения препаратов поддерживающей терапии по сравнению с химиотерапией [37].

Результаты общей выживаемости у больных HER2-отрицательным РМЖ – носителей герминальных мутаций *BRCA1/2*, получавших талазопариб, и больных, которые принимали ТВВ, были сопоставимы: при медиане наблюдения 44,9 и 36,8 мес медиана продолжительности жизни составила 19,3 мес против 19,5 мес соответственно (ОР 0,848; 95 % ДИ 0,670–1,073; $p = 0,17$). Вероятно, последующие режимы терапии после сравниваемых стратегий, могли повлиять на показатели общей выживаемости [38].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G. et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 2014;50:277–89. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.10.004
2. Schrijver W.A., Suijkerbuijk K.P., van Gils C.H. et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:568–80. DOI: 10.1093/jnci/djx273
3. Howell A. Current status of adjuvant endocrine therapy for premenopausal patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9:S1. DOI: 10.1186/bcr1695
4. Galli G., Bregni G., Cavalieri S. et al. Neoadjuvant chemotherapy exerts selection pressure towards luminal phenotype breast cancer. *Breast Care* 2017;12:391–4. DOI: 10.1159/000479582
5. Simmons C., Miller N., Geddie W. et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009;20:1499–504. DOI: 10.1093/annonc/mdp028
6. Zattarin E., Leporati R., Ligorio F. Hormone receptor loss in breast cancer: molecular mechanisms, clinical settings, and therapeutic implications. *Cells* 2020;9:2644. DOI: 10.3390/cells91226441-23
7. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G. et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 2014;50:277–89. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.10.004
8. Dieci M.V., Barbieri E., Piacentini F. et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol* 2013;24:101–8. DOI: 10.1093/annonc/mds248
9. Kuukasjärvi T., Kononen J., Helin H. et al. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2584–9. DOI: 10.1200/jco.1996.14.9.2584
10. Lower E.E., Glass E.L., Bradley D.A. et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:65–70. DOI: 10.1007/s10549-004-2756-z
11. Stueber T.N., Weiss C.R., Woekel A. et al. Influences of adjuvant treatments in hormone receptor positive breast cancer on receptor conversion in recurrent breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:533–41. DOI: 10.1007/s00404-018-4954-7
12. Paolillo C., Mu Z., Rossi G. et al. Detection of activating estrogen receptor gene (*ESR1*) mutations in single circulating tumor cells. *Clin Cancer Res* 2017;23:6086–93. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-1173
13. Peterson L.M., Kurland B.F., Schubert E.K. et al. A phase 2 study of 16-[18F]-fluoro-17-estradiol positron emission tomography (FES-PET) as a marker of hormone sensitivity in metastatic breast cancer (MBC). *Mol Imaging Biol* 2014;16:431–40. DOI: 10.1007/s11307-013-0699-7
14. Linden H.M., Stekhova S.A., Link J.M. et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2793–9. DOI: 10.1200/jco.2005.04.3810
15. Jeselsohn R., Buchwalter G., De Angelis C. et al. *ESR1* mutations – a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:573–83. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.117
16. Zheng W.Q., Zheng J.M., Lu J. et al. Loss of heterozygosity of ER gene in breast cancer and its clinical significance. *Chin J Cancer Res* 2002;14:122–5. DOI: 10.1007/s11670-002-0027-2
17. Herynk M.H., Fuqua S.A.W. Estrogen receptors in resistance to hormone therapy. *Adv Exp Med Biol* 2007;608:130–43. DOI: 10.1007/978-0-387-74039-3_10
18. Lapidus R.G., Nass S.J., Davidson N.E. The loss of estrogen and progesterone receptor gene expression in human breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998;3:85–94. DOI: 10.1023/a:1018778403001
19. Mohammed H., Russell I.A., Stark R. et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature* 2015;523:313–7. DOI: 10.1038/nature14583
20. Cui X., Schiff R., Arpino G. et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7721–35. DOI: 10.1200/jco.2005.09.004
21. Tomlinson I.P.M., Nicolai H., Solomon E. et al. The frequency and mechanism of loss of heterozygosity on chromosome 11q in breast cancer. *J Pathol* 1996;180:38–43. DOI: 10.1002/(sici)1096-9896(199609)180:1<38::aid-path638>3.0.co;2-c
22. Kangaspeska S., Stride B., Métivier R. et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA. *Nature* 2008;452:112–5. DOI: 10.1038/nature06640
23. Archey W.B., McEachern K.A., Robson M. CpG methylation of the estrogen receptor gene in *BRCA1*-linked estrogen receptor-negative breast cancer. *Oncogene* 2002;21(46):7034–41. DOI: 10.1038/sj.onc.1205844
24. Yang X., Phillips D.L., Ferguson A.T. et al. Synergistic activation of functional estrogen receptor (ER)- by DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in human ER- -negative breast

- cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:7025–9. DOI: 10.1023/a:1026146524737
25. Tsuboi K., Nagatomo T., Gohno T. et al. Single CpG site methylation controls estrogen receptor gene transcription and correlates with hormone therapy resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;171:209–17. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.04.001
 26. Zhang J., Zhou C., Jiang H. et al. ZEB1 induces ER α promoter hypermethylation and confers antiestrogen resistance in breast cancer. *Cell Death Dis* 2017;8:e2732. DOI: 10.1038/cddis.2017.154
 27. Montemurro F., Di Cosimo S., Arpino G. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and hormone receptor-positive breast cancer: new insights into molecular interactions and clinical implications. *Ann Oncol* 2013;24:2715–24. DOI: 10.1093/annonc/mdt287
 28. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U. et al. The NFB pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:S37–46. DOI: 10.1677/erc.1.00977
 29. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Marx C. et al. Activation of nuclear factor- κ B (NFB) identifies a high-risk subset of hormone-dependent breast cancers. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1130–44. DOI: 10.1677/erc.1.00977
 30. Holloway J.N., Murthy S., El-Ashry D. A cytoplasmic substrate of mitogen-activated protein kinase is responsible for estrogen receptor-down-regulation in breast cancer cells: The role of nuclear factor- κ B. *Mol Endocrinol* 2004;18:1396–410. DOI: 10.1210/me.2004-0048
 31. Pianetti S., Arsura M., Romieu-Mourez R. et al. HER-2/neu overexpression induces NF- κ B via a PI3-kinase/Akt pathway involving calpain-mediated degradation of IB – that can be inhibited by the tumor suppressor PTEN. *Oncogene* 2001;20:1287–99. DOI: 10.1038/sj.onc.1204257
 32. Garrido-Castro A.C., Lin N.U., Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov* 2019;9:176–98. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-18-1177
 33. Militello A.M., Zielli T., Boggiani D. et al. Mechanism of action and clinical efficacy of CDK4/6 inhibitors in *BRCA*-mutated, estrogen receptor-positive breast cancers: Case report and literature review. *Front Oncol* 2019;9:759. DOI: 10.3389/fonc.2019.00759
 34. Goodwin P.J., Phillips K.A., West D.W. et al. Breast cancer prognosis in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international prospective breast cancer family registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:19–26. DOI: 10.1158/0008-5472.sabcs-2072
 35. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753–63. DOI: 10.1056/nejmoa1802905
 36. Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A. et al. Outcomes in clinically relevant patient subgroups from the EMBRACA study: talazoparib vs physician's choice standard-of-care chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr* 2019;4(1):pkz085. DOI: 10.1093/jncics/pkz085
 37. Hurvitz S.A., Gonçalves A., Rugo H.S. et al. Talazoparib in patients with a germline *BRCA*-mutated advanced breast cancer: detailed safety analyses from the phase III EMBRACA trial. *Oncologist* 2020;25(3):e439–e450. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0493
 38. Hurvitz S.A., Gonçalves A., Rugo H.S. et al. Talazoparib *versus* chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020;31(11):1526–35. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098

Вклад авторов

А.И. Стукань: концепция статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

В.В. Антипова: редактирование статьи;

З.К. Хачмамук: получение данных для анализа и их анализ, написание статьи;

А.В. Дзагаштокова: анализ данных компьютерной томографии.

Authors' contributions

A.I. Stukan: concept of the article, analysis of the data obtained, an overview of publications on the topic of the article, writing the article;

V.V. Antipova: editing the article;

Z.K. Khachmamuk: obtaining data for analysis and its analysis, writing the article;

A.V. Dzagashtokova: analysis of computed tomography data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

З.К. Хачмамук / Z.K. Khachmamuk: <https://orcid.org/0000-0001-7745-4631>

А.В. Дзагаштокова / A.V. Dzagashtokova: <https://orcid.org/0000-0002-8191-4546>

В.В. Антипова / V.V. Antipova: <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 30.09.2022. **Принята к публикации:** 20.10.2022.

Article submitted: 30.09.2022. **Accepted for publication:** 20.10.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-89-99



Злокачественная трансформация гиперпластических процессов эндометрия: иммуногистохимические особенности

М.С. Собивчак¹, А.Э. Протасова¹⁻³, Г.А. Раскин^{1,4}, М.С. Мухина⁴, А.С. Каурцева⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

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

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

⁴ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43

Контакты: Мария Сергеевна Собивчак serg-masia@yandex.ru

Введение. Эндометриальная гиперплазия является одной из самых часто встречающихся патологий органов женской репродуктивной системы. Имеется высокий риск трансформации атипичической формы гиперплазии эндометрия в эндометриальный рак, который занимает лидирующую позицию в онкогинекологической заболеваемости. Предикторами эндометриальной малигнизации могут стать иммуногистохимические маркеры, их роль в настоящее время активно изучается.

Цель исследования – поиск молекулярных предикторов злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы. Выполнены гистологическое и иммуногистохимическое исследования у 107 пациенток с диагнозами эндометриальной гиперплазии без атипии (ГЭ), атипичической эндометриальной гиперплазии (АГЭ), эндометриальной аденокарциномы эндометрия (РЭ). Иммуногистохимическим методом по стандартному протоколу определяли рецепторный статус опухоли, MSI, экспрессию *ARID1A*, *PTEN*, β -катенин, *PAX2*, индекс пролиферации (Ki-67).

Результаты. Наиболее часто в предраковых и злокачественных клетках эндометрия встречалась потеря экспрессии *PAX2*. В образцах АГЭ потеря экспрессии *PAX2* установлена в 89 % случаев, в образцах РЭ – в 86 % случаев, и в образцах ГЭ – только в 2 случаях. Потеря экспрессии *PTEN* встречалась реже: с равной долей в 67 % образцах АГЭ и РЭ, практически не встречаясь при этом у женщин с доброкачественной ГЭ. MSI выявлена в 36 % образцах РЭ. Только в 1 случае АГЭ наблюдался дефицит в системе репарации ДНК. Потеря экспрессии *ARID1A* выявлена в препаратах РЭ с частотой 33 %. Данный ген функционировал нормально во всех случаях АГЭ и ГЭ. Экспрессия β -катенина была больше выражена при РЭ, чем при ГЭ. Индекс пролиферации Ki-67 был статистически выше в группе РЭ, чем при ГЭ и АГЭ.

Выводы. Оценка морфологических данных и экспрессии панели маркеров *PAX2*, *PTEN*, *ARID1A*, β -катенин, индекса Ki-67, *PMS2* и *MLH1* позволит улучшить диагностический поиск при подозрении на малигнизацию гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, эндометриальная малигнизация, MSI, *ARID1A*, *PTEN*, β -катенин, *PAX2*, Ki-67, стероидные рецепторы

Для цитирования: Собивчак М.С., Протасова А.Э., Раскин Г.А. и др. Злокачественная трансформация гиперпластических процессов эндометрия: иммуногистохимические особенности. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):89–99. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-89-99

Malignant transformation of endometrial hyperplastic processes: immunohistochemical features

M.S. Sobivchak¹, A.E. Protasova¹⁻³, G.A. Raskin^{1,4}, M.S. Mukhina⁴, A.S. Kaurtseva⁴

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

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

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

⁴Medical and Diagnostic Center of S. Berezin International Institute of Biological Systems; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Mariya Sergeevna Sobivchak serg-masia@yandex.ru

Background. Endometrial hyperplasia is one of the most common pathologies of the female reproductive system. There is a high risk of transformation of an atypical form of endometrial hyperplasia into endometrial cancer, which takes a leading position in oncogynecological morbidity. Immunohistochemical markers can become predictors of endometrial malignancy, their role is currently being actively studied.

Aim. Search for molecular predictors of malignant transformation of endometrial hyperplasia.

Materials and methods. Histological and immunohistochemical studies were performed in 107 patients with diagnoses of endometrial hyperplasia without atypia (EH), endometrial atypical hyperplasia (EIN), endometrioid adenocarcinoma (EC). The tumor receptor status, MSI, expression of *ARID1A*, *PTEN*, β -catenin, *PAX2*, proliferation index (Ki-67) were determined by the immunohistochemical method according to the standard protocol.

Results. Loss of *PAX2* expression was most common in precancerous and malignant endometrial cells. Loss of *PAX2* expression was found in 89 % of cases in the EIN samples, in 86 % of cases in the EC samples and only in 2 cases of EH. Loss of *PTEN* expression was less common: with an equal proportion in 67 % of the samples of EIN and EC, while practically not occurring in women with benign GE. MSI was detected in 36 % of endometrial cancer samples. There was a deficiency in the DNA repair system in 1 case of EIN. Loss of *ARID1A* expression was detected in endometrial cancer with a frequency of 33 %. This gene functioned normally in all cases of EIN and EH. The expression of β -catenin was more pronounced in EC than in cases of EH. The Ki-67 proliferation index was statistically higher in the EC group than in EH and EIN.

Conclusion. Evaluation of morphological data and expression of the panel of markers *PAX2*, *PTEN*, *ARID1A*, β -catenin, Ki-67 index, *PMS2* and *MLH1* will improve diagnostic search in case of suspected malignancy of endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial malignancy, MSI, *ARID1A*, *PTEN*, β -catenin, *PAX2*, Ki-67, steroid receptors

For citation: Sobivchak M.S., Protasova A.E., Raskin G.A. et al. Malignant transformation of endometrial hyperplastic processes: immunohistochemical features. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):89–99. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-89-99

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одной из самых часто встречающихся патологий органов женской репродуктивной системы. Кроме того, имеется высокий риск трансформации атипической формы гиперплазии эндометрия (АГЭ) в рак эндометрия (РЭ), который занимает лидирующую позицию в онкогинекологической заболеваемости [1].

Многочисленные молекулярно-генетические и морфологические исследования позволили сформировать новые представления о патогенезе трансформации ГЭ в РЭ. В связи с полученными данными в 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла новую классификацию гиперпластических процессов эндометрия, подтвердив ее редакцией 2020 г. [1, 2]. Бинарная классификация подразделяет ГЭ на 2 категории, исходя из патогенеза этих заболеваний и рисков малигнизации. Первая категория – эндометриальная гиперплазия без атипии. Данный вид ГЭ возникает в связи с избыточным воздействием эстрогена и представляет собой нарушение соотношения стромы и желез в сторону увеличения железистого компонента без атипических клеточных изменений. Риски прогрессирования в

эндометриоидную аденокарциному эндометрия (РЭ) практически сведены к нулю и составляют, по разным данным, 1–5 % [1]. Вторая категория представлена впервые введенным и теперь рекомендуемым к применению термином «эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН), или эндометриальная атипическая гиперплазия». Фактором риска развития данного состояния также является гиперэстрогемия, однако, в отличие от ГЭ без атипии, ЭИН возникает вследствие накопления генетических мутаций, что приводит к клеточной атипии. ЭИН является истинным предраком с риском малигнизации до 40 % в течение 1–5 лет [3, 4].

На сегодняшний день существует 2 теории злокачественной трансформации ГЭ. Первая теория малигнизации описывает последовательный процесс перехода из состояния ГЭ к ее атипичной форме и непосредственно к РЭ [5]. Вторая теория включает 2 пути, по которым может пойти эндометриальная клетка под воздействием повышенного количества эстрогенов: «путь гиперплазии», вследствие которого развивается доброкачественная ГЭ, и «путь неоплазии», исходом которого является РЭ [6].

Перспективным считается использование иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для повышения качества диагностики и возможного прогнозирования малигнизации ГЭ. Однако в настоящее время они не входят в российские рекомендации. Проблема поиска предикторов малигнизации ГЭ до сих пор не решена.

Цель исследования – поиск молекулярных предикторов злокачественной трансформации ГЭ.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании морфологических данных 107 пациенток с диагнозами ГЭ без атипии, АГЭ, эндометриоидной аденокарциномы эндометрия. Проводился ретроспективный анализ гистологических препаратов, которые были пересмотрены в специализированном онкологическом учреждении с учетом новой классификации ГЭ и морфологических критериев ВОЗ 2014 г. По результатам пересмотра установлено, что в 17 % случаев (у 18 женщин) наблюдалось расхождение данных морфологического исследования.

Все пациентки были распределены на 3 группы. В окончательный анализ вошло 35 пациенток с диагнозом доброкачественной ГЭ, 36 женщин с ЭИН и 36 больных с диагнозом эндометриоидной аденокарциномы эндометрия (РЭ). ИГХ-методом по стандартному протоколу определяли рецепторный статус опухоли (экспрессию

рецепторов стероидных гормонов), экспрессию BAF250a (ARID1A), PTEN, β-катенин, MSH6, PMS2, MLH1, MLH6, PAX2, индекс пролиферации (Ki-67).

Результаты

Были проанализированы ИГХ-показатели, среди которых найдены существенные различия в 3 исследованных группах (табл. 1).

Показатель индекса пролиферации Ki-67 достоверно различался: самое низкое значение отмечено в группе пациенток с ГЭ – $13 \pm 9 \%$, более высокие показатели выявлены у пациенток с ЭИН – $18 \pm 13 \%$ и максимальные – в группе больных РЭ – $39 \pm 23 \%$ ($p = 0,004$) (рис. 1, 2).

Сравнение данных продемонстрировало различия показателя Ki-67 в группах ГЭ и РЭ и группах ЭИН и РЭ с более высоким значением индекса пролиферации в группе РЭ, чем в группах ГЭ без атипии и ЭИН. Вычислить диагностическое пороговое значение Ki-67 не удалось.

Выявлены достоверные различия в группах по показателю экспрессии эстрогеновых рецепторов (ER). У пациенток с ГЭ значение экспрессии ER составило $95 \pm 9 \%$, у пациенток с ЭИН – $93 \pm 7 \%$, у пациенток с РЭ – $75 \pm 30 \%$. Были установлены различия в группах РЭ и ГЭ, меньшее количество рецепторов наблюдалось в группе РЭ по сравнению с группой ГЭ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика экспрессии основных маркеров при гиперпластических процессах эндометрия и эндометриоидной аденокарциноме

Table 1. Comparison of the expression of the main markers in endometrial hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma

Иммуногистохимический показатель Immunohistochemical parameter	Признак Sign	Группа 1 (доброкачественная ГЭ), $n = 35$ Group 1 (benign EH), $n = 35$	Группа 2 (ЭИН), $n = 36$ Group 2 (EIN), $n = 36$	Группа 3 (РЭ), $n = 36$ Group 3 (EC), $n = 36$
Ki-67	Среднее значение Mean	13	18	39
	Стандартное отклонение Standard deviation	9	13	23
	Квартиль 25 25 th percentile	5	10	19
	Квартиль 75 75 th percentile	20	25	53
Эстрогеновые рецепторы Estrogen receptors	Среднее значение Mean	95	93	75
	Стандартное отклонение Standard deviation	9	7	30
	Квартиль 25 25 th percentile	95	90	65
	Квартиль 75 75 th percentile	100	98	97

Продолжение таблицы 1
Continuation of the table 1

Иммуногистохимический показатель Immunohistochemical parameter	Признак Sign	Группа 1 (доброкачественная ГЭ), n = 35 Group 1 (benign EH), n = 35	Группа 2 (ЭИН), n = 36 Group 2 (EIN), n = 36	Группа 3 (РЭ), n = 36 Group 3 (EC), n = 36
Прогестероновые рецепторы Progesterone receptors	Среднее значение Mean	89	73	54
	Стандартное отклонение Standard deviation	24	25	31
	Квартиль 25 25 th percentile	95	60	30
	Квартиль 75 75 th percentile	98	94	73
Ядерная экспрессия β-катенина Nuclear expression of β-catenin	Среднее значение Mean	2	10	13
	Стандартное отклонение Standard deviation	7	22	25
	Квартиль 25 25 th percentile	0	0	0
	Квартиль 75 75 th percentile	0	8	13
ARID1A	Наличие Present	35 (100 %)	36 (100 %)	24 (67 %)
	Выпадение Absent	0	0	12 (33 %)
PTEN	Наличие Present	34 (97 %)	12 (33 %)	12 (33 %)
	Выпадение Absent	1 (3 %)	24 (67 %)	24 (67 %)
MSH6	Наличие Present	35	36	35 (97 %)
	Выпадение Absent	0	0	1 (3 %)
MSH2	Наличие Present	35	36	35 (97 %)
	Выпадение Absent	0	0	1 (3 %)
PMS2	Наличие Present	35	35 (97 %)	24 (67 %)
	Выпадение Absent	0	1 (3 %)	12 (33 %)
MLH1	Наличие Present	35	35 (97 %)	24 (67 %)
	Выпадение Absent	0	1 (3 %)	12 (33 %)

Окончание таблицы 1
End of the table 1

Иммуногистохимический показатель Immunohistochemical parameter	Признак Sign	Группа 1 (доброкачественная ГЭ), n = 35 Group 1 (benign EH), n = 35	Группа 2 (ЭИН), n = 36 Group 2 (EIN), n = 36	Группа 3 (РЭ), n = 36 Group 3 (EC), n = 36
MSI	Наличие Present	35	35 (97 %)	23 (64 %)
	Выпадение Absent	0	1 (3 %)	13 (36 %)
PAX2	Наличие Present	33 (94 %)	4 (11 %)	5 (14 %)
	Выпадение Absent	2 (6 %)	32 (89 %)	31 (86 %)

Примечание. ГЭ – гиперплазия эндометрия; ЭИН – эндометриодная интраэпителиальная неоплазия; РЭ – рак эндометрия.
Note. EH – endometrial hyperplasia; EIN – endometrioid intraepithelial neoplasia; EC – endometrial cancer.

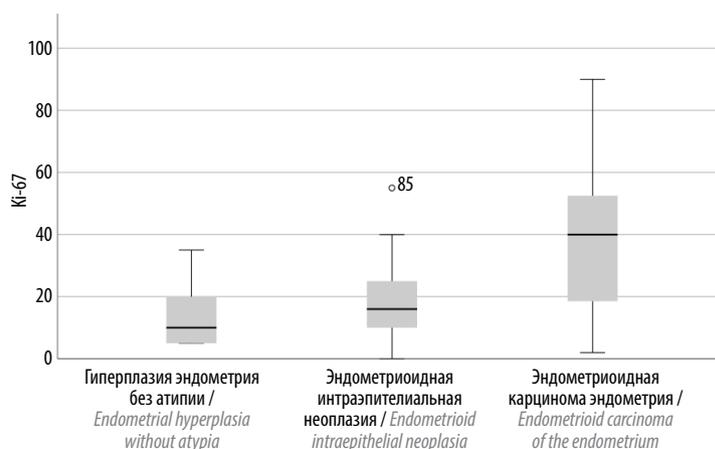


Рис. 1. Индекс пролиферации в эндометрии у пациенток с гиперплазией эндометрия, эндометриодной интраэпителиальной неоплазией и раком эндометрия

Fig. 1. Proliferation index in the endometrium of women with endometrial hyperplasia, endometrioid intraepithelial neoplasia, and endometrial cancer

Экспрессия рецепторов прогестерона (PR) достоверно различалась в анализируемых группах, снижаясь в цепочке ГЭ–ЭИН–РЭ.

У больных ГЭ среднее значение экспрессии PR составило $89 \pm 24 \%$, в случаях ЭИН экспрессия PR составляла $73 \pm 25 \%$, в группе РЭ наименьший показатель – $54 \pm 31 \%$.

Сравнение экспрессии PR выявило различия в группах РЭ и ГЭ, ЭИН и ГЭ: экспрессия PR у пациенток с ГЭ была выше, чем у больных с диагнозами РЭ и ЭИН.

Наблюдались значимые различия между группами при сравнении ядерной экспрессии β -катенина ($p = 0,014$). Сравнительный анализ показал отличия значений экс-

прессии β -катенина в группах пациенток с РЭ и ГЭ, с более высоким показателем в группе РЭ.

Среднее значение экспрессии β -катенина в группе ГЭ составило $2 \pm 7 \%$, ядерная экспрессия β -катенина в образцах ЭИН – $10 \pm 22 \%$, при РЭ этот показатель был выше – $13 \pm 25 \%$ (см. рис. 2). Диагностическое пороговое значение экспрессии β -катенина выявить не удалось.

Чаще всего в предраковых и злокачественных клетках эндометрия встречалась потеря экспрессии PAX2, подтвержденная ИГХ-реакцией как отсутствие окрашивания ядер ($p < 0,05$). В образцах ЭИН потеря экспрессии PAX2 установлена в 89 % случаев, в образцах РЭ – в 86 % случаев. В группе доброкачественной ГЭ

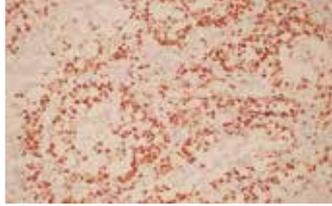
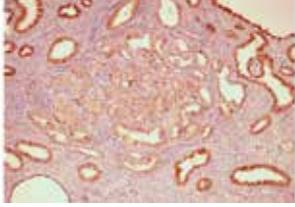
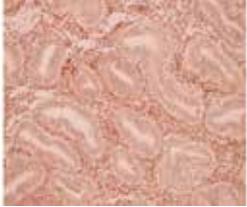
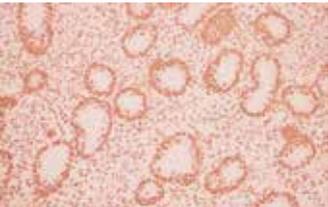
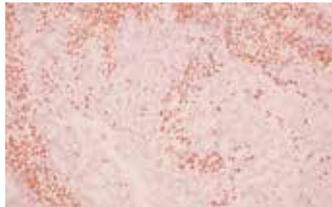
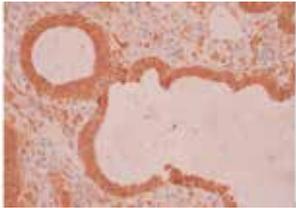
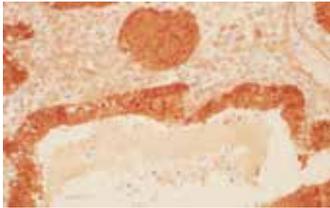
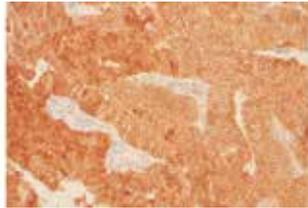
Доброкачественная гиперплазия эндометрия / <i>Benign endometrial hyperplasia</i>	Эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия / <i>Endometrioid intraepithelial neoplasia</i>	Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия / <i>Endometrioid adenocarcinoma of the endometrium</i>
 <p>Ki-67 – 5 % (мало окрашенных ядер), ×200 / <i>Ki-67 – 5 % (few stained nuclei), ×200</i></p>	 <p>Ki-67 – 20 %, ×200</p>	 <p>Ki-67 – 65 % (много окрашенных ядер), ×200 / <i>Ki-67 – 65 % (many stained nuclei), ×200</i></p>
 <p>PAX-положительное окрашивание (отсутствие выпадения PAX2), ×200 / <i>Positive PAX staining (no PAX2 loss), ×200</i></p>	 <p>PAX2-отрицательное окрашивание в фокусе атипической формы гиперплазии эндометрия в полипе, PAX2-положительное окрашивание в неизмененных железах, ×200 / <i>Negative PAX2 staining in the endometrial hyperplasia focus of atypical shape in a polyp; positive PAX2 staining in the intact glands, ×200</i></p>	 <p>PAX2-отрицательное окрашивание в клетках аденокарциномы, ×200 / <i>Negative PAX2 staining in adenocarcinoma cells, ×200</i></p>
 <p>PTEN-положительное окрашивание, ×200 / <i>Positive PTEN staining, ×200</i></p>	 <p>PTEN-отрицательное окрашивание (отсутствие экспрессии гена), ×200: 1 – в атипически измененной железе; 2 – в фокусе аденокарциномы / <i>Negative PTEN staining (no gene expression), ×200: 1 – in the gland with stypia; 2 – in the focus of adenocarcinoma</i></p>	
 <p>MLH1-положительное окрашивание (без dMMR), ×200 / <i>Positive MLH1 staining (without dMMR), ×200</i></p>	 <p>MLH1-положительное окрашивание (без dMMR), ×200 / <i>Positive MLH1 staining (without dMMR), ×200</i></p>	 <p>MLH1-отрицательное окрашивание (наличие MSI) в препарате аденокарциномы с фокусами атипической формы гиперплазии эндометрия / <i>Negative MLH1 staining (presence of MSI) in adenocarcinoma with endometrial hyperplasia foci of atypical shape</i></p>
 <p>ARID1A-положительное окрашивание, ×200 / <i>Positive ARID1A staining, ×200</i></p>	 <p>ARID1A-положительное окрашивание, ×200 / <i>Positive ARID1A staining, ×200</i></p>	 <p>ARID1A-отрицательное окрашивание (отсутствие экспрессии гена), ×200 / <i>Negative ARID1A staining (no gene expression), ×200</i></p>

Рис. 2. Примеры иммуногистохимического окрашивания у пациенток с разной патологией эндометрия

Fig. 2. Examples of immunohistochemical staining in patients with various endometrial pathologies

Доброкачественная гиперплазия эндометрия / <i>Benign endometrial hyperplasia</i>	Эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия / <i>Endometrioid intraepithelial neoplasia</i>	Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия / <i>Endometrioid adenocarcinoma of the endometrium</i>
		
Отрицательная реакция на β-катенин (нет окрашенных ядер), ×400 / <i>Negative reaction for β-catenin (no stained nuclei), ×400</i>	Положительная реакция на β-катенин (15 % окрашенных ядер), ×400 / <i>Positive reaction for β-catenin (15 % of stained nuclei), ×400</i>	Положительная реакция на β-катенин (30 % окрашенных ядер), ×400 / <i>Positive reaction for β-catenin (30 % of stained nuclei), ×400</i>

Окончание рис. 2

End of fig. 2

потеря экспрессии *PAX2* выявлена только в 2 (6 %) случаях, остальные образцы были *PAX2*-положительны (см. табл. 1, рис. 2).

Потеря экспрессии *PTEN* встречалась реже: с равной долей в 67 % образцах ЭИН и РЭ, практически не встречаясь при этом у женщин с доброкачественной ГЭ (только в 1 случае, что составило 3 %) (см. табл. 1, рис. 2).

MSI выявлена в 36 % образцах РЭ (в 92 % – за счет потери экспрессии *PMS2* и *MLH1*, в 8 % – за счет 2 других парно выпадающих генов *MSH2* и *MSH6*). Только в 1 случае ЭИН наблюдался дефицит в системе репарации ДНК – dMMR (*PMS2*- и *MLH1*-отрицательное окрашивание). Все образцы доброкачественной ГЭ не имели выпадения экспрессии генов системы

репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (были микросателлитно-стабильными) (см. табл. 1, рис. 2).

Полная потеря экспрессии *ARID1A* наблюдалась только в препаратах РЭ с частотой 33 %. Данный ген функционировал нормально во всех случаях ЭИН и ГЭ (см. табл. 1, рис. 2).

Для анализируемых показателей рассчитаны диагностическая точность, которая представлена чувствительностью и специфичностью, и отношение шансов (табл. 2).

В заключение были построены классификационные регрессии для создания диагностически значимой панели ИГХ-показателей, которая может быть использована для различия доброкачественных, предраковых и злокачественных изменений эндометрия (табл. 3).

Таблица 2. Диагностическая точность иммуногистохимических маркеров для дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых и онкологических заболеваний эндометрия

Table 2. Diagnostic accuracy of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of benign, precancerous, and malignant diseases of the endometrium

Маркер Marker	Показатель Parameter	ЭИН и РЭ EIN and EC	ГЭ и РЭ EN and EC	ГЭ и ЭИН EN and EIN
<i>ARID1A</i>	Отношение шансов Odds ratio	2,308	2,269	–
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33	33	–
	Специфичность, % Specificity, %	100	100	–
<i>PTEN</i>	Отношение шансов Odds ratio	–	3,7	3,7
	Чувствительность, % Sensitivity, %	–	67	67
	Специфичность, % Specificity, %	–	97	97
<i>MSH6</i>		Нет различий		
<i>MSH2</i>		No difference		

Окончание таблицы 2
End of the table 2

Маркер Marker	Показатель Parameter	ЭИН и РЭ EIN and EC	ГЭ и РЭ EH and EC	ГЭ и ЭИН EH and EIN
PMS2	Отношение шансов Odds ratio	2,269	2,269	Нет различий No difference
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33	33	
	Специфичность, % Specificity, %	97	100	
MLH1	Отношение шансов Odds ratio	2,269	2,269	Нет различий No difference
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33	33	
	Специфичность, % Specificity, %	97	100	
MSI	Отношение шансов Odds ratio	2,342	2,342	Нет различий No difference
	Чувствительность, % Sensitivity, %	36	36	
	Специфичность, % Specificity, %	97	100	
PAX2	Отношение шансов Odds ratio	Нет различий No difference	7,139	8,706
	Чувствительность, % Sensitivity, %		86	89
	Специфичность, % Specificity, %		94	94

Примечание. ГЭ – гиперплазия эндометрия; ЭИН – эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия; РЭ – рак эндометрия.
Note. EH – endometrial hyperplasia; EIN – endometrioid intraepithelial neoplasia; EC – endometrial cancer.

Таблица 3. Факторы прогноза диагнозов ГЭ, ЭИН и РЭ (логистические модели)
Table 3. Predictors of EH, EIN, and EC (logistic models)

Исход Outcome	Значимость логистической модели, p Significance of the logistics model, p	Доля объясняемых моделью случаев, % Proportion of cases explained by the model, %	Классификационная сила регрессии, % Discriminatory power of the regression model, %	Чувствительность модели, % Sensitivity of the model, %	Специфичность модели, % Specificity of the model, %	Доля положительного прогностического значения, % Positive predictive value, %	Доля отрицательного прогностического значения, % Negative predictive value, %	Основа классификационной модели Basis of the classification model
ГЭ–ЭИН EH–EIN	<0,001	82	92,9	94	92	91	94	PTEN–; PAX2–
ГЭ–РЭ EH–EC	<0,001	75	88,3	86	94	94	86	Ki-67; PTEN–
ЭИН–РЭ EIN–EC	<0,001	32	70,4	68	74	77	64	Ki-67

Примечание. ГЭ – гиперплазия эндометрия; ЭИН – эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия; РЭ – рак эндометрия.
Note. EH – endometrial hyperplasia; EIN – endometrioid intraepithelial neoplasia; EC – endometrial cancer.

Обсуждение

По рекомендациям ВОЗ 2020 г. основными (рекомендуемыми) диагностическими критериями ЭИН являются ИГХ-определение потери экспрессии *PTEN*, *PAX2*, наличие MSI [1]. По рекомендациям консенсуса ESMO-ESTRO-ESGO 2016 г. ИГХ-оценка *PTEN* и *PAX2* рекомендована для дифференцировки ЭИН от доброкачественных изменений эндометрия, мимикрирующих под атипию. Другие маркеры – *MLH1* и *ARIDIA* – также могут быть использованы с этой целью [7]. В российских клинических рекомендациях не выделены показания к проведению ИГХ-исследования при ГЭ.

Наши результаты доказывают целесообразность использования ИГХ-маркеров и внедрения их в практическую деятельность.

Для дифференциальной диагностики предракового и доброкачественного заболеваний эндометрия целесообразна ИГХ-оценка экспрессии *PAX2*. Чувствительность и специфичность определения потери *PAX2* при дифференциальной диагностике ЭИН от ГЭ оказались значительно выше остальных показателей, в том числе выше таковых для определения *PTEN*, и составили 89 и 94 % соответственно. ИГХ-определение *PTEN* продемонстрировало чувствительность 67 % и специфичность 97 % в отношении дифференциальной диагностики ЭИН от ГЭ без атипии; в отношении ЭИН и РЭ у *PTEN* нет значимой диагностической ценности. Сложно говорить о прогностической роли данных маркеров, так как в выявленных 2 случаях потери экспрессии *PAX2* и 1 случае потери экспрессии *PTEN* у пациенток с доброкачественной ГЭ 5-летнее наблюдение не выявило развития ЭИН или РЭ у этих женщин. Требуется более многочисленные и продолжительные наблюдения для выявления прогностического значения данного маркера.

При построении логистических регрессий установлено, что совместное определение *PAX2* и *PTEN* имеет высокую значимость с силой регрессии 93 %, с высокой чувствительностью (94 %) и высокой специфичностью (92 %) в отношении дифференциальной диагностики предракового состояния от доброкачественного заболевания эндометрия. С практической точки зрения, ввиду удобства ИГХ-оценки *PAX2* и его высокой диагностической точности, можно рассматривать применение *PAX2* в качестве диагностического критерия ЭИН.

Анализ показателя экспрессии *ARIDIA* выявил, что потеря экспрессии этого гена более характерна для РЭ. Во всех случаях ГЭ и ЭИН наблюдалась нормальная экспрессия *ARIDIA*, поэтому данный показатель не может помочь дифференцировать эти заболевания. В образцах РЭ в 33 % случаев наблюдалась потеря экспрессии *ARIDIA*. Таким образом, при обнаружении потери экспрессии *ARIDIA* с большой долей вероятности мы можем исключить ГЭ и искать фокусы аденокарциномы,

однако при сохраненной экспрессии *ARIDIA* нельзя достоверно сделать какого-либо заключения.

Микросателлитная нестабильность наиболее часто среди всех локализаций злокачественных опухолей встречается при РЭ, достигая 20–40 % [8, 9]. В нашем исследовании выпадение генов MMR установлено в 36 % всех исследуемых случаев РЭ, в большинстве своем за счет выпадения *MLH1* и *PMS2*. Только в 1 наблюдении отсутствовала экспрессия *MSH2* и *MSH6*. Интересно было определить, какова частота MSI при ЭИН, так как эти данные практически не встречаются в литературе. При ЭИН выпадение генов *MLH1* и *PMS2* выявилось в 1 случае, что составило 3 % всех наблюдений. При доброкачественной ГЭ случаев MSI выявлено не было. Таким образом, MSI, и потеря экспрессии *MLH1* в частности, не может быть критерием для диагностики предракового заболевания эндометрия. Однако при выявлении MSI в случаях ГЭ с большой долей вероятности можно утверждать о наличии сосуществующего РЭ.

Имеется достаточное количество данных, в том числе ракового геномного атласа, подтверждающих роль β-катенин-зависимого сигнального пути в эндометриальном канцерогенезе [9]. Выявление экспрессии β-катенина не только в цитоплазме клетки, но и в его ядре (цитоплазматически-ядерный переход) может быть прогностически неблагоприятным признаком дальнейшей злокачественной трансформации [10].

Анализ наших данных подтверждает большую ядерную экспрессию β-катенина в случаях РЭ. Есть тенденция увеличения этого показателя с нарастанием степени атипических клеточных изменений. Существенные отличия выявлены в группах ГЭ и РЭ. У пациенток с доброкачественной ГЭ в некоторых случаях также был установлен переход белка из мембранно-цитоплазматической локализации в ядерную, однако 5-летнее наблюдение за этими пациентками не выявило у них злокачественной трансформации гиперпластически измененного эндометрия. Таким образом, β-катенин можно использовать как диагностически неблагоприятный признак малигнизации, однако в качестве прогностического фактора его использование малоинформативно.

Экспрессия рецепторов стероидных гормонов, ее роль в процессе канцерогенеза и возможности использования как предикторного фактора до сих пор остаются предметом дискуссий, так как существует множество противоречивых данных литературы. Результаты настоящего исследования продемонстрировали снижение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при нарастании степени клеточной атипии: самая выраженная экспрессия отмечена в случаях доброкачественной ГЭ, самые низкие показатели – при РЭ. Возможно, эта тенденция связана с физиологическими обусловленными процессами, происходящими

в эндометрии в зависимости от периодов репродуктивного старения женщины. Так как РЭ чаще встречается в период постменопаузы, когда количество рецепторов уменьшается, логично предположить, что снижение экспрессии рецепторов стероидных гормонов напрямую не связано с патологическими изменениями клеток эндометрия и не может быть расценено как маркерное событие малигнизации.

Представленное исследование показало тенденцию нарастания индекса пролиферации от самого низкого значения при доброкачественной ГЭ к самому высокому при РЭ. Ki-67 достоверно выше в группе РЭ по сравнению с ЭИН и ГЭ. Оценка индекса Ki-67 целесообразна при дифференциальной диагностике заболеваний эндометрия.

При построении логистических регрессий Ki-67 был выбран системой как основа классификационной модели при дифференциальной диагностике ЭИН и РЭ, однако сила регрессии составила только 70 % и охват модели – 32 % случаев (см. табл. 3), а при дифференциальной диагностике ГЭ и РЭ Ki-67 вошел в панель маркеров совместно с *PTEN* (сила классификационной регрессии составила 88 % при охвате 75 % случаев) (см. табл. 3).

Таким образом, можно охарактеризовать исследуемые группы по молекулярным событиям, происходящим в клетках (табл. 4).

Гены, потеря экспрессии которых значимо связана с гистологической картиной, можно разделить на те, которые выявляются на стадии предраковых изменений и позволяют дифференцировать ЭИН от ГЭ (*PAX2* и *PTEN*), и те гены, которые чаще выявляются в случаях РЭ (*ARID1A*, dMMR/MSI-H), т.е. выпадение экспрессии 1 из 4 следующих генов: *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2* более характерно для РЭ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее ранним молекулярным событием в эндометриальном канцерогенезе является потеря экспрессии *PAX2* и *PTEN*. Экспрессия остальных генов нарушается позже.

Данное исследование показывает, что ЭИН имеет сходные генные мутации с эндометриоидным РЭ и является его истинным предраком, в то время как для ГЭ нехарактерны генные мутации, а значит, ГЭ без атипии может быть расценена как доброкачественное заболевание и не является частью цепочки последовательного эндометриального канцерогенеза.

Таблица 4. Молекулярные события, характерные для ГЭ, ЭИН и РЭ

Table 4. Molecular features of EH, EIN, and EC

Показатель Parameter	ГЭ без атипии EH without atypia	ЭИН EIN	РЭ EC
Ki-67	Самый низкий Lowest	Более высокий Higher	Наиболее высокий Highest
Ядерная экспрессия β-катенина Nuclear expression of β-catenin	Редко встречается Rare	Выражена менее интенсивно Less intensive	Выражена наиболее интенсивно Most intensive
Эстрогеновые рецепторы Estrogen receptors	Самый высокий показатель Highest	Ниже Lower	Самый низкий Lowest
Прогестероновые рецепторы Progesterone receptors	Самый высокий показатель Highest	Ниже Lower	Самый низкий Lowest
Потеря экспрессии <i>PAX2</i> Loss of <i>PAX2</i> expression	Встречается крайне редко Exceedingly rare	Встречается с одинаковой частотой Same frequency	
Потеря экспрессии <i>PTEN</i> Loss of <i>PTEN</i> expression	Практически не встречается Almost never	Встречается с одинаковой частотой Same frequency	
Потеря экспрессии <i>ARID1A</i> Loss of <i>ARID1A</i> expression	Не встречается Never	Не встречается Never	Встречается примерно в 1/3 случаев In approximately 1/3 of cases
MSI Microsatellite instability	Не встречается Never	Встречается крайне редко Exceedingly rare	Встречается примерно в 1/3 случаев In approximately 1/3 of cases

Примечание. ГЭ – гиперплазия эндометрия; ЭИН – эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия; РЭ – рак эндометрия.
Note. EH – endometrial hyperplasia; EIN – endometrioid intraepithelial neoplasia; EC – endometrial cancer.

Заключение

Результаты настоящего исследования подчеркивают, что ЭИН, а не доброкачественная ГЭ является морфологической формой предрака эндометриоидной аденокарциномы эндометрия. Потеря экспрессии *PAX2*, *PTEN* может рассматриваться как начальный

признак злокачественной трансформации ГЭ. Оценка морфологических данных и экспрессии панели маркеров *PAX2*, *PTEN*, *ARID1A*, β-катенина, индекса Ki-67, *PMS2* и *MLH1* позволит улучшить диагностический поиск при подозрении на малигнизацию ГЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lokuhetty D., White V.A., Watanabe R. Female Genital Tumours. 5th edn. Lyon: Internal Agency for Research on Cancer (IARC), 2020. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>.
- Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. WHO Classification of Tumours. 4th edn. 2014. No. 6. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014>.
- Baak J.P.A., Mutter G.L., Robboy S. et al. The molecular genetics and morphometrybased endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005;103:2304–12. DOI: 10.1002/cncr.21058
- Mutter G.L., Kauderer J., Baak J.P.A., Alberts D. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Hum Pathol* 2008;39:866–74. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.09.023
- Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8
- Ferenczy A., Gelfand M.M. Гинекология по Эмилию Новаку. Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. М.: Практика, 2002. С. 267.
- Ferenczy A., Gelfand M.M. Novak's Gynecology. Ed. by J. Berek, E. Adashi, P. Hillard. Moscow: Praktika, 2002. P. 267. (In Russ.)
- Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484
- León-Castillo A., de Boer S.M., Powell M.E. et al. PORTEC consortium. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3388–97. DOI: 10.1200/jco.20.00549
- Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113
- Travaglini A., Raffone A., Saccone G. et al. Immunohistochemical nuclear expression of β-catenin as a surrogate of CTNNB1 Exon 3 mutation in endometrial cancer. *Am J Clin Pathol* 2019;151:529–38. DOI: 10.1093/ajcp/ajq178

Вклад авторов

М.С. Собивчак: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; А.Э. Протасова: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи; Г.А. Раскин: получение данных для анализа, научное редактирование рукописи; М.С. Мухина, А.С. Каурцева: получение данных для анализа.

Authors' contributions

M.S. Sobivchak: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, writing the article; A.E. Protasova: research design development, scientific editing of the article; G.A. Raskin: obtaining data for analysis, scientific editing of the article; M.S. Mukhina, A.S. Kaurtseva: obtaining data for analysis.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-100-106



Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных повреждений шейки матки

А.О. Шумейкина^{1, 2}, С.Э. Красильников^{1, 2}, А.Г. Кедрова^{2, 3}, А.С. Мансурова², А.Л. Чернышова⁴,
И.В. Качесов⁵, Е.Б. Логашенко^{2, 6}

¹ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;

Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

²Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁴Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

⁵ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2;

⁶ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8

Контакты: Анастасия Олеговна Шумейкина nashum99@mail.ru

Введение. Стабильно высокая заболеваемость раком шейки матки в России и высокая частота первичных случаев, выявленных на поздних стадиях болезни, делают тему улучшения путей вторичной профилактики данного заболевания актуальной проблемой.

Цель исследования – современная оценка факторов риска развития рецидива цервикальной интраэпителиальной неоплазии CIN2+ (HSIL) после конизации шейки матки.

Материалы и методы. В соответствии со статусом вируса папилломы человека (ВПЧ), иммуногистохимическими маркерами и хирургическим краем первичной резекции проведен анализ диагностики и лечения 62 пациенток с рецидивом HSIL. Все больные с диагностированным рецидивом HSIL проходили лечение в ГБУЗ НСО «НОКОД», ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина», ООО «Здоровье», ООО «Ависмед», НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», ФНКЦ ФМБА России за период 2017–2021 гг. Нами были пересмотрены первичные удаленные препараты на предмет тяжести поражений и оценки края резекции матки, выполнены иммуногистохимические исследования, оценен ВПЧ-статус при рецидиве. По результатам выполненного анализа в среднем время возникновения цитологически подтвержденного рецидива HSIL составило $16,0 \pm 5,6$ мес. Все пациентки имели ВПЧ-положительный статус. При пересмотре первичных гистологических материалов в 18 случаях имелся положительный край резекции или вовлечение цервикальных крипт в срезе. При выполнении иммуногистохимического исследования 57 образцов имели положительную окраску белка p16, и в 46 образцах показатель Ki-67 был $>30\%$, что определяло их статус высокого риска рецидива. Лечение больных с рецидивами HSIL начиналось с повторной резекции в пределах здоровых тканей шейки матки с последующей интравагинальной терапией препаратом Цервикон-ДИМ 100 мг дважды в день (3 мес). Контрольные обследования за среднее время наблюдения $18,0 \pm 6,2$ мес не показали наличия ВПЧ-инфекции и возврата SIL.

Выводы. Наличие вовлеченных цервикальных крипт по краю первичной резекции, недооценка тяжести и глубины повреждений при первичной операции, а также персистенция ВПЧ-инфекции являются основными факторами риска развития рецидива дисплазии или карциномы *in situ* шейки матки. Комбинированное лечение рецидивов дисплазии эпителия шейки матки в виде дополнительной ножевой эксцизии с последующим курсом препарата Цервикон-ДИМ является полноценным и эффективным лечением.

Ключевые слова: рецидивы CIN III, HSIL, рак шейки матки *in situ*

Для цитирования: Шумейкина А.О., Красильников С.Э., Кедрова А.Г. и др. Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных повреждений шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):100–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-100-106

Risks and treatment for recurrent intraepithelial cervical lesions

A.O. Shumeykina^{1, 2}, S.E. Krasilnikov^{1, 2}, A.G. Kedrova^{2, 3}, A.S. Mansurova², A.L. Chernyshova⁴, I.V. Kachesov⁵, E.B. Logashenko^{2, 6}

¹Novosibirsk National Research State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

²Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

³Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁴Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Per., Tomsk 634009, Russia;

⁵Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;

⁶Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Prospect Akademika Lavrentyeva, Novosibirsk 630090, Russia

Contacts: Anastasiya Olegovna Shumeykina nashum99@mail.ru

Background. Persistently high incidence of cervical cancer in Russia and significant number of cases detected in the late stages necessitate the improvement of secondary prophylaxis of this disorder.

Aim. To assess risk factors for recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) after cervical conization.

Materials and methods. This study included 62 patients with recurrent HSIL treated in Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, "Zdorovye" LLC, "Avismed" LLC, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, and Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation in 2017–2021. We analyzed patients' human papillomavirus (HPV) status, performed repeated examination of excised tissue specimens to evaluate the severity of lesions and resection margins, as well as immunohistochemical examinations. We found that mean time to cytologically confirmed recurrent HSIL was 16.0 ± 5.6 months. All patients were HPV-positive. Repeated histological examination demonstrated that 18 samples had positive resection margins or endocervical crypt involvement. Fifty-seven samples had positive staining for p16 at immunohistochemical examination; 46 samples had Ki-67 >30 %, which indicated high risk of recurrence. Treatment of patients with recurrent HSIL included repeated excision up to healthy cervical tissues, followed by intravaginal therapy with Cervicon-DIM 100 mg twice a day (for 3 months). Follow-up examinations after 18.0 ± 6.2 months on average showed no HPV persistence and no HSIL recurrence.

Conclusion. Endocervical crypt involvement along the primary resection margin, underestimated severity and depth of lesions (at the first surgery), and persistence of HPV infection are the main risk factors for recurrent cervical dysplasia or carcinoma *in situ*. Combination treatment that includes additional excision with a subsequent course of Cervicon-DIM is sufficient and effective.

Keywords: recurrent CIN III, HSIL, cervical cancer *in situ*

For citation: Shumeykina A.O., Krasilnikov S.E., Kedrova A.G. et al. Risks and treatment for recurrent intraepithelial cervical lesions. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(3):100–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-100-106

Введение

По заболеваемости и смертности рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место среди всех онкологических заболеваний. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 604 127 новых случаев РШМ и 341 831 смерть от него [1]. В России в 2020 г. поставлено на учет 14 468 женщин с впервые выявленным инвазивным РШМ, из них почти 34 % имели III–IV стадии болезни [2]. Каждая 3-я женщина с инвазивным РШМ была на приеме у гинеколога в течение предыдущих 2 лет, а каждая 5-я пациентка имела вмешательства на шейке матки (ШМ) и получала лечение. Эти факты делают крайне актуальным анализ развития рецидива предрака ШМ для совершенствования ранней диагностики болезни. Диагностика и лечение данной патологии на уровне

дисплазии позволяет полностью вылечить пациентку, поэтому вторичная профилактика РШМ играет ведущую роль в борьбе с этим недугом.

Цервикальное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (squamous intraepithelial lesions, SIL), ранее называвшееся цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN), представляет собой форму дисплазии, которая может прогрессировать до РШМ, что требует петлевой электрохирургической эксцизии (ЛЕЕР) очагов поражения. Данная методика была принята в 1989 г., так как имела преимущества в виде широкого и малотравматичного удаления всей зоны трансформации ШМ с сохранением хорошего образца для гистопатологической оценки [3]. Метод лечения является эффективным, однако у пациенток сохраняется

риск рецидива, что может приводить в последующем к развитию РШМ [4, 5].

Хорошо известно, что наличие персистенции онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) после эксцизии увеличивает риск развития рецидива заболевания [6, 7]. Также наличие в крае резекции участков дисплазии и измененных крипт повышает стратификацию риска как для ВПЧ-положительных, так и ВПЧ-отрицательных пациенток [8, 9]. В настоящее время не достигнут международный консенсус в отношении наиболее оптимальной стратегии последующего наблюдения после первичного лечения интраэпителиальных поражений плоского эпителия высокой степени злокачественности (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL). В последнее десятилетие тестирование на ВПЧ и цитологический контроль были введены в рекомендации по последующему наблюдению после эксцизии ШМ [8]. Также в выполненном датском популяционном анализе показана отрицательная роль положительного края резекции для прогнозирования рецидива [10]. Тем не менее по-прежнему необходимы новые знания, чтобы установить, насколько тестирование на ВПЧ в комбинации со знанием статуса границ после конизации и иммуногистохимических (ИГХ) особенностей дисплазии может повысить прогнозируемость развития рецидива болезни. Касательно лечения рецидива HSIL также нет определенного мнения, и идет поиск оптимального решения.

Целью нашей работы являлся анализ факторов неблагоприятного прогноза при развитии рецидива HSIL, а также оценка комбинированного подхода к лечению таких больных.

Материалы и методы

Был проведен совместный анализ лечения 62 пациенток с рецидивами HSIL, находившихся под наблюдением и на лечении в ГБУЗ НСО «НОКОД», ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина», ООО «Здоровье», ООО «Ависмед», НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», ФНКЦ ФМБА России за период 2017–2021 гг. При обращении пациентки с рецидивом дисплазии ШМ были запрошены гистологические препараты от первой операции и выписки из амбулаторных карт. В общей сложности проанализированы данные 62 пациенток, обратившихся по поводу цитологических изменений HSIL после ранее проведенного хирургического лечения HSIL. Данные о первичном лечении с учетом пересмотра гистологических препаратов и выполненного ИГХ-исследования представлены в табл. 1.

В описании первичных протоколов только у 13 % пациенток был исследован ВПЧ-статус и определен 16-й тип ВПЧ, т. е. первично почти все пациентки были оперированы на основании цитологических заключений. Также мы обнаружили, что соскоб цервикального

Таблица 1. Характеристика первичного лечения пациенток с рецидивами HSIL

Table 1. First-line treatment for patients with recurrent HSIL

Показатель Parameter	Значение Value
Всего пациенток с рецидивами HSIL за период 2017–2021 гг., <i>n</i> Total number of patients with recurrent HSIL in 2017–2021, <i>n</i>	62
Средний возраст, лет Mean age, years	32,0 ± 4,6
Первичная эксцизия проведена на основании цитологического исследования, <i>n</i> : Primary excision performed after cytological examination, <i>n</i> :	
HSIL	46
LSIL	14
ВПЧ-статус, <i>n</i> : HPV-status, <i>n</i> :	
известен перед первичным лечением known before initial treatment	8
не определен unknown	54
Анализ ранее проведенного лечения, из них выполнена, <i>n</i> : Previous treatment, <i>n</i> :	62
конусовидная резекция шейки матки conization of the cervix	23
петлевая эксцизия шейки матки loop electrosurgical excision procedure	39
дополнительно соскоб цервикального канала additional swab from the endocervical canal	14
Тяжесть поражения по результатам первичного гистологического исследования (пересмотра препаратов после выявления рецидива), <i>n</i> : Type of lesions (repeated histological examination), <i>n</i> :	
LSIL	2
HSIL	37
HSIL с элементами карциномы <i>in situ</i> HSIL with elements of carcinoma <i>in situ</i>	23
вовлечение эндоцервикальных крипт (желез) – положительный край резекции endocervical crypt involvement – positive resection margin	18
Иммуногистохимическое исследование первичных образцов, <i>n</i> : Immunohistochemical examination of primary samples, <i>n</i> :	
диффузное окрашивание белка p16 diffuse expression of p16	57
высокая пролиферативная активность – Ki-67 >30 % high Ki-67 index (>30 %)	46

Примечание. HSIL – цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокого риска; ВПЧ – вирус папилломы человека; LSIL – цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкого риска.

Note. HSIL – high grade squamous intraepithelial lesions; HPV – human papillomavirus; LSIL – low grade squamous intraepithelial lesions.

Таблица 2. Характеристика пациенток с рецидивом HSIL и проведенное лечение

Table 2. Characteristics of patients with recurrent HSIL and their treatment

Показатель Parameter	Значение Value
Всего пациенток с рецидивами HSIL за период 2017–2021 гг., <i>n</i> Total number of patients with recurrent HSIL registered in 2017–2021, <i>n</i>	62
Средний срок возникновения рецидива, мес Mean time to relapse, months	16,0 ± 5,6
Лечение рецидивов – реэксцизия шейки матки + Цервикон-ДИМ 3 мес*, <i>n</i> Treatment for recurrent HSIL: repeated cervical excision + Cervicon-DIM for 3 months*, <i>n</i>	62
ВПЧ-статус положительный (полимеразная цепная реакция – ВПЧ-тест), <i>n</i> : Positive HPV status (polymerase chain reaction for HPV), <i>n</i> :	62
ВПЧ 16 HPV 16	44
ВПЧ 18 HPV 18	7
ВПЧ 33 HPV 33	4
ВПЧ 45 HPV 45	3
ВПЧ нескольких типов several HPV types	4
Кольпоскопические признаки рецидива заболевания, <i>n</i> : Colposcopic signs of recurrent disease, <i>n</i> :	62
есть yes	27
нет no	35
Локализация рецидивов, <i>n</i> : Location of recurrent HSIL, <i>n</i> :	
цервикальный канал cervical canal	38
стыковой эпителий сформировавшегося после первичной эксцизии эктоцервикса junction epithelium formed after primary excision of the ectocervix	26
Гистологическое исследование участка рецидива (тяжесть поражения эпителия), <i>n</i> : Histological examination of the affected epithelium, <i>n</i> :	
LSIL	4
HSIL	51
HSIL с элементами карциномы <i>in situ</i> HSIL with elements of carcinoma <i>in situ</i>	7
из них с поражением железистого эпителия of them, with lesions in the glandular epithelium	38
Иммуногистохимическое исследование образцов участка рецидива, <i>n</i> : Immunohistochemical examination of the affected epithelium, <i>n</i> :	
диффузное окрашивание белка p16 diffuse expression of p16	62
высокая пролиферативная активность – Ki-67 >30 % high Ki-67 index (>30 %)	55

Полностью закончили лечение, <i>n</i> Completed treatment, <i>n</i>	57
Выполнено контрольное обследование через 3, 6, 12 и 18 мес, <i>n</i> Follow-up examination after 3, 6, 12, and 18 months, <i>n</i>	62

Примечание. HSIL – цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокого риска; ВПЧ – вирус папилломы человека; LSIL – цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкого риска. риска.

*Цервикон-ДИМ пациенткам назначали начиная с 2018 г.

Note. HSIL – high grade squamous intraepithelial lesions; HPV – human papillomavirus; LSIL – low grade squamous intraepithelial lesions.

*Cervicon-DIM was prescribed to patients starting from 2018.

канала с целью контроля края резекции ШМ был исследован только в 22,6 % случаев. 18 пациенток имели положительный край резекции при пересмотре гистологических препаратов.

Дальнейшее наблюдение за женщинами велось нерегулярно, ВПЧ-контроль почти у всех выполнен только при получении атипичного цитологического мазка, спустя 6–18 мес после первичной эксцизии ШМ.

С учетом цитологического подтверждения рецидива заболевания всем пациенткам выполнялась ре-резекция ШМ, тип процедуры и глубина, на которую необходимо выполнить вмешательство, были на усмотрении врача. Перед операцией обязательно исследовался ВПЧ-статус методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Среднее время возникновения цитологически подтвержденного рецидива дисплазии или карциномы *in situ* составило 16,0 ± 5,6 мес. Все пациентки имели ВПЧ-положительный статус (определение вирусной нагрузки с помощью набора реагентов «Реал-Бест ДНК ВПЧ ВКР генотип количественный» (D-8478) (АО «Вектор-Бест», Россия) + наборы D-8449, D-8451). После хирургического лечения рецидива HSIL пациентка получала дииндолилметан (Цервикон-ДИМ) интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 мес.

Характеристика пациенток с рецидивами представлена в табл. 2.

Клинический случай

Пациентка 28 лет обратилась в медицинский центр ООО «Здоровье» с положительным по ВПЧ 16-го и 18-го типа статусом, выполненной биопсией шейки матки, по результатам которой установлен диагноз HSIL, карцинома *in situ*. В марте 2020 г. выполнена радиоволновая конизация ШМ, взята соскоб из верхней трети цервикального канала – гистологически диагноз HSIL подтвержден, края резекции чистые. В июне 2021 г. при контрольном взятии мазка на онкоцитологию – клетки дисплазии в цервикальном канале (ASCUS-H). ВПЧ 16-го типа обнаружен. Кольпоскопическая картина неинформативная.

В связи с этим выполнена реконизация ШМ, по результатам гистологического исследования — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки низкой степени злокачественности (*low grade squamous intraepithelial lesions, LSIL*) с кондиломатозными признаками. ИГХ-исследование: диффузное окрашивание белка p16, Ki-67 — 46 %. С целью профилактики возникновения повторного рецидива назначен Цервикон-ДИМ интравагинально на протяжении 3 мес. При применении препарата пациентка отмечала небольшое жжение в преддверии влагалища, которое купировалось с использованием вагинальных мини-тампонов. При наблюдении за пациенткой спустя 13 мес патологии не обнаружено, ВПЧ-статус отрицательный, пациентка проходит прегравидарную подготовку, планирует беременность.

Результаты

Анализ первичного лечения больных с возникшими рецидивами HSIL показал, что у большинства пациенток при первичном лечении неадекватно был оценен край резекции, только у 29 % больных имелись данные о вовлечении края удаленной опухоли (R1), и только после экспертного пересмотра гистологического препарата. Почти у всех пациенток не оценен ВПЧ-статус после операции, наблюдение за ними велось по данным цитологического мазка. Получение цитологического ответа ASCUS, LSIL или HSIL заставило акушера-гинеколога проводить углубленное обследование и диагностику на ДНК ВПЧ. Кольпоскопическая картина у отобранных нами больных с рецидивами дисплазии только в 43,5 % наблюдений могла помочь в диагностике, а в остальных 56,5 % случаев была неинформативной, так как очаги измененного эпителия находились в цервикальном канале. Чувствительность ПЦР-теста на онкогенные типы вируса для диагностики рецидива SIL оказалась 100 %. Все выполненные ререзекции ШМ имели чистый край резекции, что подтверждалось дополнительным соскобом после удаления участка ШМ с дисплазией. Гистологические критерии диагноза HSIL основывались на ядерной анеуплоидии, аномальных митотических фигурах и тканевой потере нормального созревания эпителия. ИГХ-метод подтвердил наличие рецидивов HSIL у 58 (98,5 %) больных, при этом у 7 были все признаки карциномы *in situ*, а у 38 — признаки поражения железистого эпителия. Тяжесть поражения эпителия расценена как LSIL только у 4 пациенток, что можно трактовать как продуктивное воспаление, связанное с персистенцией 16-го типа ВПЧ. Проведенное лечение в виде ножевой эксцизии ШМ с последующей местной 3-месячной терапией препаратом Цервикон-ДИМ показало отсутствие персистенции ВПЧ-инфекции и нормальный цитологический контроль при сроке наблюдения 18 мес.

Обсуждение

Накопленный мировой опыт подтверждает, что у женщин, которым была выполнена конизация (LEEP), риск развития РШМ в течение 15 и более лет после операции повышен по сравнению с популяцией без вмешательств на ШМ. Эти факты указывают на то, что такие пациентки нуждаются в долгосрочной стратегии тщательного наблюдения [9, 10]. Это соответствует новейшим рекомендациям Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP), поскольку его специалисты рекомендуют непрерывное наблюдение с ВПЧ-контролем независимо от возраста женщин [11]. Наши результаты подтверждают современные знания о том, что статус ВПЧ после лечения является сильным предиктором рецидива заболевания, что требует разработки новых подходов для снижения рисков персистенции ВПЧ. Также среди ВПЧ-положительных женщин краткосрочный риск рецидива заболевания был дополнительно спрогнозирован статусом границы, поскольку у женщин с положительными границами 4-летний абсолютный риск развития CIN2+ составляет 14,2 % [11]. В нашем анализе причин рецидивов мы также определили этот фактор как решающий в быстром возврате болезни. С учетом того, что сегодня предпочтение полностью отдается эксцизионным методам лечения женщин с HSIL, необходимо запрашивать четкую гистологическую оценку глубины поражения, данные о вовлеченности крипт, состоянии краев резекции, оценку соскоба с оставшегося края резекции. Иногда для более точной диагностики необходимо прибегать к дополнительному ИГХ-окрашиванию. Вовлеченность цервикальных крипт — объективная причина неполноценности эксцизий и высокого риска развития рецидива. В литературе часто описываются случаи недооценки степени эпителиальных повреждений по материалу ограниченных биопсий, повлекшей за собой неправильное ведение пациенток. В наших наблюдениях при экспертном анализе образцов первичной операции у 45 пациенток тяжесть первичного поражения была переоценена как более тяжелая. В целом общий показатель успешного хирургического лечения HSIL составляет >90 % [12, 13]. Многочисленные исследования отмечают ценность цитологического исследования в периоде наблюдения. Так, Y. Ge и соавт. обнаружили, что из 517 пациенток (CIN3), за которыми проводилось наблюдение после конизации ШМ, у 7 (1,3 %) развились рецидивы, которые были обнаружены по данным цитологического исследования мазков [1]. В наших наблюдениях рецидивы дисплазий также были обнаружены при цитологическом исследовании, тестирование на ВПЧ проводилось уже после полученного подтверждения атипичии клеток. Этот подход в России пока не соответствует мировым рекомендациям по наблюдению за пациентками после эксцизии ШМ. ВПЧ-тестирование должно

применяться более широко для выделения группы пациенток высокого риска, так как имеет очень высокую чувствительность. По данным многих авторов, признаки персистенции ВПЧ после конизации сохраняются у 17,6–45,6 % пациенток, риск рецидива у них многократно выше – 36 % против 2 % больных с отрицательным ВПЧ-тестом после конизации [14].

В нашем анализе все пациентки с рецидивами SIL имели ВПЧ-положительный статус с высокой вирусной нагрузкой, что свидетельствует о длительном периоде персистенции вируса и высоком риске прогрессирования патологии эпителия. С учетом этих данных после хирургического лечения рецидива интраэпителиальных поражений шейки матки мы применили единственный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ (МНН: дииндолилметан), зарегистрированный с прямым показанием «лечение дисплазии ШМ». 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) – продукт физиологической конверсии индол-3-карбинола с широким спектром противоопухолевой активности, что подтверждено в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях [15]. В опухолевых клетках ДИМ блокирует синтез онкобелка E7, препятствует конверсии эстрадиола в 16 α -ОНЕ1, индуцирует процессы избирательного апоптоза вирус-инфицированных клеток, а также препятствует миграционной, инвазивной и ангиогенной активности опухолевых стволовых клеток [16, 17], которые, согласно современным представлениям, выступают главной причиной рецидивов и метастазов. В клинических исследованиях при гистологической оценке тканей ШМ после аппликации Цервикон-ДИМ выявлялась полная эпителизация поверхности эрозии на фоне отсутствия воспалительной инфильтрации в подслизистом слое [18, 19]. С учетом данных, указывающих на значимую роль в канцерогенезе и развитии рецидивов HSIL ряда эпигенетических изменений в эпителии ШМ, таких как гиперметилирование ДНК, и данных о том, что вещества раститель-

ного происхождения, такие как ДИМ, способны предотвращать аномальные эпигенетические нарушения, мы добавили к хирургическому лечению 3-месячный курс Цервикон-ДИМ интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Мы отметили хорошую переносимость и эффективность препарата, так как при длительном (18 мес) наблюдении за пациентками ВПЧ-персистенции и признаков рецидива SIL не выявлялось.

Таким образом, применение комбинированного подхода к лечению больных с рецидивами интраэпителиальных повреждений ШМ, в основе которого лежит удаление очага дисплазии и длительное воздействие на инфицированные клетки, апоптоз, ключевые молекулярные механизмы патологических процессов в тканях ШМ, позволяет добиться хорошего результата. Наши данные по применению Цервикон-ДИМ перекликаются с полученными коллегами результатами лечения ВПЧ-персистирующих поражений эпителия ШМ (LSIL) [20].

Выводы

Проведенный анализ данных пациенток с рецидивами SIL показал, что комбинированное тестирование на ВПЧ и оценка статуса края резекции при первичной операции имеют высокое предиктивное значение для отбора пациенток высокого риска рецидива. Для этих женщин должна быть разработана индивидуальная схема контроля для своевременного лечения. ИГХ-анализ рецидивных опухолей подтвердил, что эта группа поражений крайне гетерогенна и имеет высокий канцерогенный потенциал, требующий дополнительного длительного воздействия на эпигенетические механизмы инфицированных клеток, апоптоз, ключевые молекулярные механизмы патологических процессов в тканях ШМ. Таким образом, назначение Цервикон-ДИМ к хирургическому лечению способствует предотвращению персистенции вируса папилломы человека, а также препятствует рецидиву HSIL.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ge Y., Liu Y., Cheng Y., Liu Y. Predictors of recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(27):e26359. DOI: 10.1097/MD.00000000000026359
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. Situation with cancer care in Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. (In Russ.)
3. Prendiville W., Cullimore J., Norman S. et al. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(9):1054–60.
4. Kocken M., Helmerhorst T.J., Berkhof J. et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12(5):441–50.
5. Sand F.L., Frederiksen K., Munk C. et al. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 – a Danish nationwide cohort study. *Int J Cancer* 2018;142(9):1759–66.
6. Clarke M.A., Unger E.R., Zuna R. et al. A systematic review of tests for postcolposcopy and posttreatment surveillance. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):148–56.
7. Kocken M., Uijterwaal M., de Vries A. et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):500–7.
8. Fernández-Montolí M.E., Tous S., Medina G. et al. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia

- 2–3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study. *VJOG* 2020;127(3):377–87.
9. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.
Korolenkova L.I. Cervical intraepithelial neoplasia and early cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. Moscow, 2017. 300 p. (In Russ.)
 10. Sand F.L., Frederiksen K., Kjaer S.K. et al. Risk of recurrent disease following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 according to post-conization HPV status and surgical margins. *Gynecol Oncol* 2022;165:472–7.
 11. Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E. et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):102–31.
 12. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoordt F. et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1665–79.
 13. Desravines N., Miele K., Carlson R. et al. Topical therapies for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2–3: A narrative review. *Gynecol Oncol Rep* 2020;33:100608. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100608
 14. Ouh Y.T., Cho H.W., Kim S.M. et al. Risk factors for type-specific persistence of high-risk human papillomavirus and residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after surgical treatment. *Obstet Gynecol Sci* 2020;63(5):631–42. DOI: 10.5468/ogs.20049
 15. Banerjee S. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res* 2011;728:47–66.
 16. Chang X., Tou J., Hong Ch. et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis* 2005;26(4):771–8.
 17. Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: A therapeutic marvel. *Adv Pharmacol Sci* 2014;2014:832161. DOI: 10.1155/2014/832161
 18. Круглова Д.Ю., Цхай В.Б., Савченко А.А. Оценка эффективности использования индол-3-карбинола в комплексной терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2011;11(5):63–6.
Kruglova D.Yu., Tskhay V.B., Savchenko A.A. Efficacy of indole-3-carbinol in comprehensive therapy for HPV-associated cervical pathology in women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2011;11(5):63–6. (In Russ.)
 19. Киселев В.И. Суппозитории вагинальные на основе 3,3'-дииндолилметана (метиндола). Патент № RU2318510C1. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2318510C1/ru>.
Kiselev V.I. Vaginal suppositories with 3,3'-diindolylmethane (methindole). Patent No. RU2318510C1. Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2318510C1/ru>. (In Russ.)
 20. Бебнева Т.Н., Мальцева Л.И. Новые возможности консервативного ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Фарматека* 2020;(6):44–9.
Bebneva T.N., Maltseva L.I. New opportunities for conservative management of patients with HPV-associated cervical diseases. *Farmateka = Pharmateca* 2020;(6):44–9. (In Russ.)

Вклад авторов

А.О. Шумейкина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

С.Э. Красильников: разработка концепции научной работы, получение данных для анализа;

А.Г. Кедрова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.С. Мансурова, А.Л. Чернышова: получение данных для анализа;

И.В. Качесов, Е.Б. Логашенко: анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.O. Shumeikina: review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, writing the article;

S.E. Krasilnikov: development of the concept of scientific work, analysis of the obtained data;

A.G. Kedrova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

A.S. Mansurova, A.L. Chernyshova: obtaining data for analysis;

I.V. Kachesov, E.B. Logashenko: analysis of the obtained data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Compliance with patient rights. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of Novosibirsk National Research State University. The patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.08.2022. **Принята к публикации:** 19.09.2022.

Article submitted: 25.08.2022. **Accepted for publication:** 19.09.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-107-111



Молекулярные эффекты препарата Мастодинон: реалии и перспективы для профилактики рака

И.В. Высоцкая, Е.А. Ким, В.Ю. Кирсанов, С.Б. Поликарпова, В.Е. Пономарев

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

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vyotskaya.irina@mail.ru

В статье приводятся обновленные данные, касающиеся молекулярных механизмов влияния хорошо известного в клинической практике лекарственного препарата «Мастодинон». Освещаются работы, свидетельствующие о значительном влиянии соединений, входящих в его состав, на клеточные линии ряда злокачественных новообразований: рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, лейкемии и др. Полученные данные являются чрезвычайно привлекательными в перспективе использования препарата в качестве профилактического агента.

Ключевые слова: профилактика рака, ангиогенез, апоптоз, молекулярные эффекты, Витекс священный, прутняк, кастицин, Мастодинон

Для цитирования: Высоцкая И.В., Ким Е.А., Кирсанов В.Ю. и др. Молекулярные эффекты препарата Мастодинон: реалии и перспективы для профилактики рака. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):107–11. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-107-111

Molecular effects of Mastodynon: realities and prospects for cancer prevention

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim, V.Yu. Kirsanov, S.B. Polikarpova, V.E. Ponomarev

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

Contacts: Irina Viktorovna Vysotskaya vyotskaya.irina@mail.ru

The article presents updated data concerning the molecular mechanisms of influence of the well-known in clinical practice drug Mastodynon. The paper provides evidence of a significant effect of the compounds containing in its composition on the cell lines of a number of malignant neoplasms: breast cancer, hepatocellular carcinoma, leukemia and others. The data obtained are extremely attractive in the perspective of using the drug as a preventive agent.

Keywords: cancer prevention, angiogenesis, apoptosis, molecular effects, *Vitex agnus-castus*, chasteberry, casticin, Mastodynon

For citation: Vysotskaya I.V., Kim E.A., Kirsanov V.Yu. et al. Molecular effects of Mastodynon: realities and prospects for cancer prevention. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(3):107–11. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-107-111

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире в 2020 г. рак молочной железы (РМЖ) был диагностирован у 2,3 млн женщин, при этом количество смертей составило 685 тыс. случаев. На конец 2020 г. в живых оставались 7,8 млн женщин, у которых за последние 5 лет был диагностирован РМЖ, а это означает, что данный вид рака является самым распространенным в мире. Число утраченных лет здоровой жизни женщин с данным диагнозом в мире превышает аналогичный показатель в отношении любого другого вида рака в женской популяции [1].

Существует достаточное количество фактов, чтобы проблема РМЖ оставалась актуальной по сей день. Вот несколько из них:

1. РМЖ встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения ими половой зрелости, однако в более старшем возрасте уровень заболеваемости возрастает.
2. Показатели смертности от РМЖ в период 1930–1970 гг. практически не изменялись.
3. Увеличение выживаемости началось в 1980-е годы в странах, где имелись программы раннего выявления

в сочетании с различными методами лечения в целях искоренения инвазивной болезни.

4. Стандартизированная по возрасту смертность от РМЖ за период 1980–2020 гг. в странах с высоким уровнем дохода сократилась на 40 %.
5. Страны, которые преуспели в сокращении смертности от РМЖ, смогли добиться ежегодного снижения данного показателя на 2–4 %.
6. Если бы во всем мире ежегодно происходило сокращение смертности на 2,5 %, в период между 2020 и 2040 г. удалось бы избежать 2,5 млн случаев смерти от рака данной локализации [1].

И еще один интересный факт: даже если бы все потенциально поддающиеся изменению факторы риска можно было контролировать, это уменьшило бы риск развития РМЖ не более чем на 30 %.

Учитывая вышеперечисленное, закономерными представляются не только изучение новых мишеней противоопухолевого лечения и создание высокоэффективных препаратов направленного действия, и совершенствование методов ранней диагностики, но и поиск возможностей как можно более разнонаправленной первичной профилактики.

Сразу следует оговориться, что до настоящего времени это нерешенный вопрос. Существующие подходы химиопрофилактики, а также профилактической хирургии носят далеко не популяционный характер.

Пациентки с предопухолевыми заболеваниями — чрезвычайно перспективная в этом отношении когорта. В ряде фундаментальных исследований была продемонстрирована общность факторов риска развития диффузной дисгормональной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) и РМЖ. Более того, само заболевание с активным пролиферативным потенциалом эпителиального компонента — значимый фактор риска развития последующей неоплазии.

Изучение молекулярных изменений при диффузной предопухолевой патологии также продемонстрировало их инициальную общность с изменениями при РМЖ. Черда отечественных и зарубежных молекулярно-биологических исследований I и II декад нашего столетия наглядно продемонстрировала ряд фундаментальных закономерностей.

Сейчас хорошо известно, что при ДДМЖ отмечается дефект ферментов системы детоксикации, CYP 1A1 и GSTP1, кодируемых одноименными генами, который влечет за собой сниженную инактивацию токсических метаболитов, итогом чего является оксидативный стресс. Накопление мутации во 2-м и 11-м экзонах гена *p53* ассоциировано с 5,7-кратным повышением риска развития РМЖ в группе женщин с предопухолевой патологией [2, 3].

Активность ароматазы, стероидсульфотазы и 17 β -гидростероиддегидрогеназы I при предопухолевой патологии выше, чем в норме, а активность эстрогенсуль-

фотрансферазы при доброкачественных заболеваниях ниже, чем в норме. Данные закономерности не зависят от гистологии доброкачественного процесса. И, наконец, уровни рецепторов к эстрогенам и прогестерону выше при предопухолевой патологии, чем в норме, особенно при пролиферативных вариантах [2, 3].

В связи с этим в последние годы появилось множество рекомендаций, касающихся медикаментозной коррекции изменений, характерных, прежде всего, для пролиферативной формы мастопатии. Спектр препаратов достаточно широк, и у каждого практикующего специалиста есть свои «любимые» подходы в лечебном алгоритме.

Тем не менее одним из самых изученных растений, используемых в лечении различных гинекологических патологий и изменений в молочных железах, является Витекс священный (*Vitex agnus-castus*), или прутняк. Небольшой экскурс в историю: со времен Гиппократов это растение применялось при различных гинекологических заболеваниях. В XX веке немецкий ученый Герхард Мадаус стал первым, кто в 1938 г. с успехом начал применять *Vitex agnus-castus* [4].

Экстракт плодов Витекса священного остается актуальным и по сей день, он входит в состав ряда лекарственных препаратов, в том числе препарата «Мастодинон®» («Бионорика СЕ», Германия).

Клинические исследования эффективности и вариантов использования Мастодинона насчитывают не одно десятилетие. Практически во всех работах, как отечественных, так и зарубежных авторов, отмечается высокая эффективность препарата при ДДМЖ как в монотерапии, так и в различном комбинированном лечении.

В 2016 г. были представлены обновленные рекомендации Национальной ассоциации по лечению предменструального синдрома Великобритании, где уровень доказательности для препаратов на основе экстракта плодов Витекса отнесен к уровню В [5].

В рекомендациях Российского общества онкомаммологов (РООМ) основные варианты применения препаратов на основе Витекса связаны с коррекцией гиперпролактинемии, также рекомендовано использование их в комбинации с пероральными контрацептивами для купирования масталгии в первые месяцы приема комбинированных оральных контрацептивов [6, 7].

Диффузная ДДМЖ, а также циклическая масталгия — клинические ситуации, при которых препараты Витекса священного составляют основу лечебного алгоритма на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [8].

Тем не менее не зря существует поговорка: «Новое — это хорошо забытое старое». Последующие исследования соединений, содержащихся в стандартизованных экстрактах Витекса, продемонстрировали чрезвычайно интересные результаты [9–12]. Интерес авторов был

связан с кастицином — флавоноидом, экстрагированным из Витекса. Кастицин обладает широким спектром терапевтических свойств, включая обезболивающее, противовоспалительное, антиангиогенное, противоастматическое и противоопухолевое. Последнему была посвящена череда работ, проведенных на клеточных линиях ряда злокачественных опухолей. Молекулярные влияния кастицина изучались на клетках РМЖ, мочевого пузыря, полости рта, легких, гепатоцеллюлярной карциномы и лейкемии.

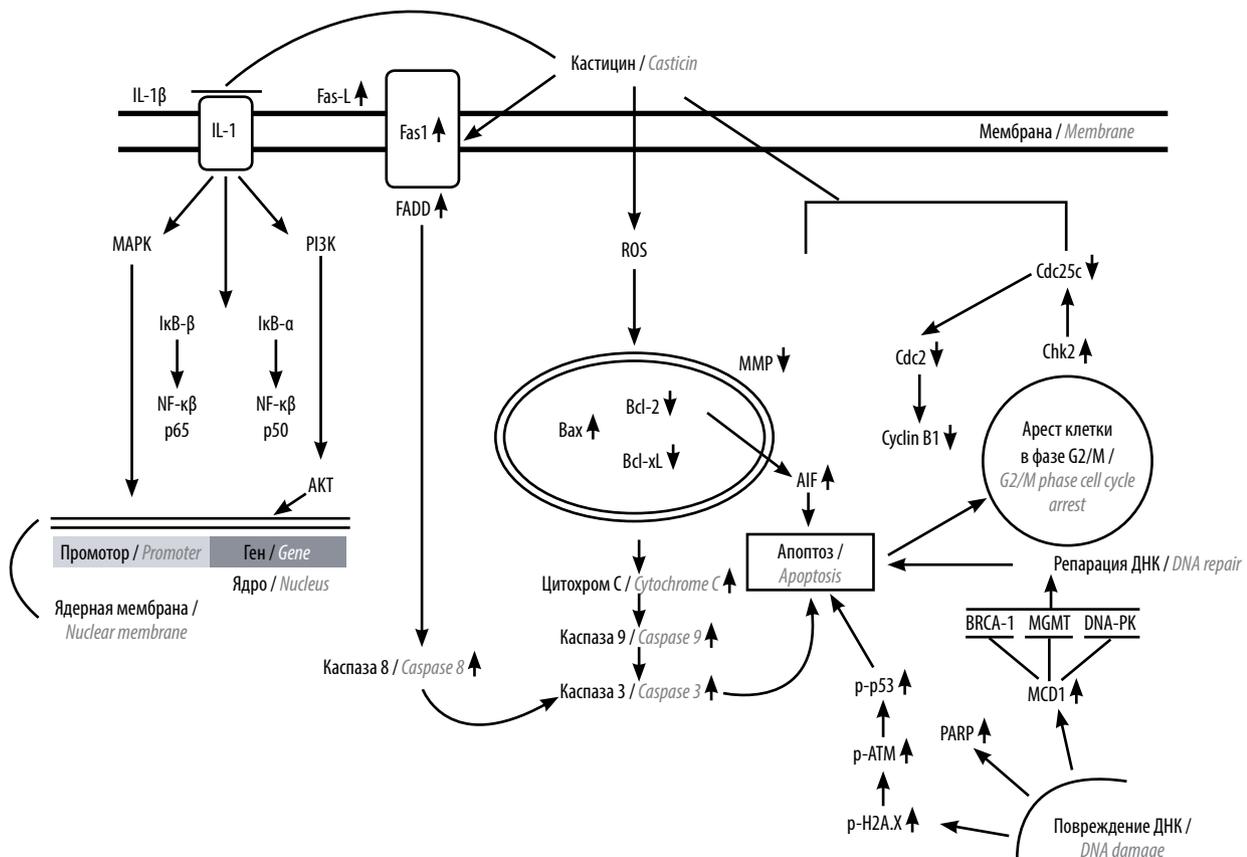
Кастицин значительно ингибировал рост клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (PLC/PRF/5 и Hep G2) дозозависимым образом, увеличивая долю популяции суб-G1 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы в зависимости от концентрации. Эффективность кастицина для клеток PLC/PRF/5 была выше, чем у 5-фторурацила (26,8 % ± 4,8 % против 17,4 % ± 5,1 %). Помимо этого, он увеличивал уровни фрагментации гистона/ДНК и уровни активных каспаз 3, 8 и 9 также в зависимости от концентрации. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы, обработанных кастицином в течение 24 ч, уровень белка DR5 был увеличен [9, 10]. Данный белок является членом суперсемейства TNF-рецепторов и содержит домен внутриклеточной смерти, т.е. обладает способностью запускать апоптоз.

Еще один интересный факт: пролиферация лейкозных клеток, включая K562, Kasumi-1 и HL-60, ингибируется кастицином в зависимости от времени и дозы [11]. Влияние соединения приводит к значительному накоплению количества клеток в фазе клеточного цикла G2/M, притом что их доля увеличивается со временем воздействия, достигает своего максимума (75,3 %) через 12 ч и снижается до 27 % через 48 ч [12].

При добавлении кастицина отмечена индукция апоптоза, о чем свидетельствует увеличение доли AV-положительных PI-отрицательных клеток, а также расщепление PARP и каспазы 3. Кроме того, анализ фрагментации ДНК показал типичную апоптотическую лестницу в обработанных кастицином клетках K562, а также «митотическую катастрофу» и снижение уровня полимерного тубулина. Таким образом, сигнальный путь PI3K/AKT был активирован [10].

Следует отметить, что при разной степени дифференцировки клеточной линии влияние кастицина различается. Так, линии с менее дифференцированным фенотипом были более восприимчивы к кастицину, чем дифференцированные.

В сумме эти результаты показали, что кастицин индуцирует гибель лейкозных клеток через апоптоз и «митотическую катастрофу» и может усиливать эффект



Молекулярные механизмы влияния кастицина [14]
Molecular mechanisms of the effect of casticin [14]

ингибитора PI3K/AKT, т.е. может быть многообещающим терапевтическим агентом против лейкемии [11, 13].

В вышедшей в 2020 г. работе «Обзор потенциальных противоопухолевых эффектов кастицина» S. Ramchandani и соавт. подытожили сведения о молекулярных механизмах влияния кастицина [14] (см. рисунок). Авторы продемонстрировали, что соединение ингибирует инвазию, миграцию и пролиферацию и индуцирует апоптоз (кастицин-индуцированный, ROS-опосредованный и митохондриально-зависимый), а также арест клеточного цикла (фазы G0/G1, G2/M) через сигнальные пути PI3K/AKT, NF-κB, белок STAT3 и факторы транскрипции FOXO3a/FoxM1. Все это вместе взятое наводит на мысль о присутствии некоторой химиопрофилактической составляющей, характерной для кастицина [14, 15].

Еще одно исследование, опубликованное в 2021 г. I. Bischoff-Kont и соавт., продемонстрировало несколько интересных молекулярных влияний экстракта плодов Витекса священного BNO 1095* с точки зрения противоопухолевой активности [16]. Исследование проводилось *in vitro* на культуре клеток эндотелия сосудов, которые обрабатывали экстрактом Витекса в различных концентрациях (1, 3, 10, 30 и 100 мкг/мл). В качестве контроля использовали клетки эндотелия, обработанные 0,1 % раствором диметилсульфоксида. Далее оценивали способность BNO 1095 влиять на функции эндотелиальных клеток, связанные с ангиогенезом: миграцию, пролиферацию с последующим явлением прорастания и, наконец, созревания сосудов. В результате были получены следующие данные:

1. BNO 1095 в концентрации 100 мкг/мл ослаблял направленную и ненаправленную миграцию эндотелиальных клеток на 40 и 75 % соответственно.
2. BNO 1095 в нарастающей концентрации, в отличие от диметилсульфоксида, ингибировал пролиферацию эндотелиальных клеток и образование трубчатых капиллярноподобных структур в матрикеле.
3. BNO 1095 начиная с концентрации 3 мкг/мл уменьшал прорастание эндотелиальных клеток из сфероидов, предварительно обработанных фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), а в концентрации 100 мкг/мл приводил к полной блокаде VEGF-активированного формирования отростков.

Список сокращений:

CYP 1A1 – белок из суперсемейства ферментов цитохрома P450

GSTP1 – фермент, глутатион-S-трансфераза P1

PLC/PRF/5 – клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека, продуцирующая поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)

Нер G2 – клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека

На основании полученных данных авторы сделали вывод о наличии у соединения антиангиогенной активности, что делает его чрезвычайно привлекательным с точки зрения профилактического использования у пациентов с высоким риском развития новообразований или при хронических воспалительных заболеваниях, которые характеризуются непрерывным ангиогенезом.

Проблема РМЖ не теряет своей актуальности в большинстве стран мирового сообщества. Несмотря на успехи фундаментальных исследований, нашедших свое выражение в совершенствовании лечебной тактики и увеличении числа излеченных пациенток, заболеваемость раком данной локализации продолжает оставаться высокой, поэтому одним из перспективных направлений поиска контроля над ним могла бы стать первичная профилактика. Ставшие стандартными в ряде стран подходы к химиопрофилактике (использование антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы) и превентивная хирургия (профилактическая мастэктомия), безусловно, вселяют некий оптимизм, но не могут считаться популяционными. С другой стороны, когорта пациенток с ДДМЖ многочисленна и разнообразна, а существующие данные достоверно демонстрируют общность молекулярно-биологических изменений, связывающих данное заболевание и неопластический процесс.

В контексте данного утверждения в последнее время появились работы, оценивающие возможности хорошо известных препаратов, широко применяемых для коррекции различных вариантов дисгормональной дисплазии молочных желез, одним из которых является Мастодинон.

Полученные данные по противоопухолевым эффектам кастицина и экстракта плодов Витекса священного вселяют определенный оптимизм. Соединения, входящие в состав препарата Мастодинон, способны индуцировать апоптоз, ингибировать инвазию, пролиферацию и ангиогенез, т.е. оказывать влияние на все ключевые процессы канцерогенеза. Перспективность полученных данных открывает новые возможности для дальнейших исследований в поисках противоопухолевых свойств растительных препаратов с целью профилактики РМЖ.

Белок DR5 – белок «Рецептор смерти» (death receptor)

Рецепторы TNF – рецепторы фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor)

Клетки K562 – клеточная линия хронического миелоидного лейкоза человека

Kasumi-1 – клеточная линия острого миелоидного лейкоза человека

HL-60 – клеточная линия лейкоза человека

Фазы клеточного цикла G0/G1 – фаза покоя/первая фаза роста

*Экстракт BNO 1095 входит в состав препарата компании «Бионорика».

Фазы клеточного цикла G2/M – вторая фаза роста/митоз
AV-положительные клетки – клетки, обработанные аннексином V (Annexin V-FITC), используются для выявления апоптоза
PI-отрицательные клетки – клетки, обработанные йодидом пропидия (propidium iodide), используются для выявления некроза
PARP – поли (АДФ-рибоза) – полимеразы, фермент, катализирующий образование линейных и/или разветвленных цепей поли (АДФ-рибозы)
Сигнальный путь PI3K/AKT – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR; отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм

ROS-опосредованный – опосредованный активными формами кислорода (reactive oxygen species, ROS)
Сигнальный путь NF-κB – внутриклеточный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor κB)
STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT (signal transducers and transcription activators)
Факторы транскрипции FOXO3a/FoxM1 – факторы, играющие антагонистическую роль в реакции на рак и повреждение ДНК
FOXO3a – супрессор опухолей
FOXM1 – онкоген

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глобальный сайт Всемирной организации здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/ru>
Global website of the World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/en>
2. Sasaki Y., Takagi K., Akashira J.-I. et al. Immunolocalisation of estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: comparison with normal breast and breast carcinoma. *JCA* 2010;101(10):2286–92. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01673.x
3. Коган И.Ю. Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии. Журнал акушерства и женских болезней 2010;LIX(1):66–70.
Kogan I.Yu. Mastopathy, new approaches to diagnostics and pathogenetic therapy. *Journal of Zhurnal akusherstva i zheskikh bolezney = Obstetrics and Women's Diseases* 2010;LIX(1):66–70. (In Russ.)
4. Madaus G. *Lehrbuch der biologischen Heilmittel*. 4 Bände. Thieme, Leipzig, 1938.
5. Panay N. Guidelines on Premenstrual Syndrome. The National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS), 2016. Available at: <http://www.pms.org.uk/assets/files/guidelinesfinal60210.pdf>
6. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;3(12):43–52.
Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G. et al. Clinical recommendations of the Russian Society of oncomammalogists for the prevention of breast cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign diseases of the mammary glands. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2016;3(12):43–52. (In Russ.)
7. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П. Доброкачественные заболевания молочных желез. 2-е изд-е. М.: СИМК, 2019. 103 с.
Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. *Benign diseases of the mammary glands*. 2nd edn. Moscow: SIMK, 2019. 103 p. (In Russ.)
8. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, 2020 г. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/1027>.
Benign Dysplasia of the Mammary Gland. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/1027>. (In Russ.)
9. Zhou Y., Tian L., Long L. et al. Casticin potentiates TRAIL-induced apoptosis of gastric cancer cells through endoplasmic reticulum stress. *PLoS One* 2013;8(3):e58855. DOI: 10.1371/journal.pone.0058855
10. Zhou Y., Peng Y., Mao Q.Q. et al. Casticin induces caspase-mediated apoptosis via activation of mitochondrial pathway and upregulation of DR5 in human lung cancer cells. *Asian Pac J Trop Med* 2013;6(5):372–8. DOI: 10.1016/S1995-7645(13)60041-3
11. Kikuchi H., Yuan B., Nishimura Y. et al. Cytotoxicity of *Vitex agnus-castus* fruit extract and its major component, casticin, correlates with differentiation status in leukemia cell lines. *Int J Oncol* 2013;43(6):1976–84. DOI: 10.3892/ijo.2013.2133
12. Li W.X., Cui C.B., Cai B. et al. Flavonoids from *Vitex trifolia* L. inhibit cell cycle progression at G2/M phase and induce apoptosis in mammalian cancer cells. *J Asian Nat Prod Res* 2005;7(4):615–26. DOI: 10.1080/10286020310001625085
13. Chan E.W.C., Wong S.K., Chan H.T.J. Casticin from *Vitex* species: a short review on its anticancer and anti-inflammatory properties. *Integr Med* 2018;16(3):147–52. DOI: 10.1016/j.joim.2018.03.001
14. Ramchandani S., Naz I., Lee J.H. et al. An overview of the potential antineoplastic effects of casticin molecules. *Molecules* 2020;25(6):1287. DOI: 10.3390/molecules25061287
15. Jiang L., Cao X., Cao J. et al. Casticin induces ovarian cancer cell apoptosis by repressing FoxM1 through the activation of FOXO3a. *Oncol Lett* 2013;5:1605–10. DOI: 10.3892/ol.2013.1258
16. Bischoff-Kont I., Brabenec L., Ingelfinger R. BNO1095, a standardized dry extract from the fruits of *Vitex agnus-castus*, impairs angiogenesis-related endothelial cell function *in vitro*. *Planta Med* 2021;87:611–9. DOI: 1055/a-1351-1038

Вклад авторов

И.В. Высоцкая: концепция, обзор данных литературы и написание статьи;
Е.А. Ким: анализ данных, концепция и дизайн, редактирование статьи;
В.Ю. Кирсанов: анализ данных, редактирование статьи;
С.Б. Поликарпова, В.Е. Пономарев: концепция и дизайн.

Authors' contributions

I.V. Vysotskaya: concept, review of literature data and writing the article;
E.A. Kim: data analysis, concept and design, editing the article;
V.Yu. Kirsanov: data analysis, editing the article;
S.B. Polikarpova, V.E. Ponomarev: concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

С.Б. Поликарпова / S.B. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

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

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

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

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-112-117



Злокачественная трофобластическая неоплазия на фоне развивающейся беременности: редкая гинекологическая опухоль с шансом благоприятного исхода для матери и плода

Е.А. Ульрих¹⁻³, Е.Л. Дикарева¹, А.Д. Джарбаева¹, О.А. Жамборова¹, Т.М. Первунина¹, Э.В. Комличенко¹, С.А. Проценко², Г.М. Телетаева², О.А. Ли¹, А.С. Артемьева², И.А. Машенко¹, Г.Ф. Кутушева¹, Т.Ю. Семиглазова^{2,3}, А.Ф. Урманчиева^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

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

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Елена Александровна Ульрих oncogynru@gmail.com

Трофобластические неоплазии являются редкими опухолями, составляя менее 1 % злокачественных новообразований женских половых органов. Трофобластические опухоли, сочетающиеся с планомерно развивающейся беременностью, – исключительно редкая ситуация. В статье представлен опыт успешной диагностики и лечения интраплацентарной хорионкарциномы на фоне прогрессирующей беременности.

Ключевые слова: трофобластическая болезнь, хорионкарцинома, интраплацентарная хорионкарцинома, пузырный занос

Для цитирования: Ульрих Е.А., Дикарева Е.Л., Первунина Т.М. и др. Злокачественная трофобластическая неоплазия на фоне развивающейся беременности: редкая гинекологическая опухоль с шансом благоприятного исхода для матери и плода. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):112–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-112-117

Trophoblastic neoplasia on the background of developing pregnancy: a rare gynecological tumor with a chance of favorable outcome for mother and fetus

E.A. Ulrikh¹⁻³, E.L. Dikareva¹, A.D. Dzharbaeva¹, O.A. Zhaborova¹, T.M. Pervunina¹, E.V. Komlichenko¹, S.A. Protsenko², G.M. Teletaeva², O.A. Li¹, A.S. Artemyeva², I.A. Mashenko¹, G.F. Kutusheva¹, T. Yu. Semiglavova^{2,3}, A.F. Urmanchieva^{2,3}

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

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

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Ulrikh oncogynru@gmail.com

Trophoblastic neoplasias are rare tumors, accounting for less than 1 % of malignant neoplasms of the female genital tract. Trophoblastic tumors associated with developing pregnancy are extremely rare. The article presents the successful experience of diagnostics and treatment of intraplacental chorioncarcinoma associated with progressing pregnancy.

Keywords: trophoblastic disease, choriocarcinoma, intraplacental chorioncarcinoma, hydatidiform mole

For citation: Ulrikh E.A., Dikareva E.L., Pervunina T.M. et al. Trophoblastic neoplasia on the background of developing pregnancy: a rare gynecological tumor with a chance of favorable outcome for mother and fetus. Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):112–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-112-117

Трофобластические опухоли составляют менее 1 % злокачественных новообразований женских половых органов. Болезнь чаще поражает женщин Азии, чем Северной Америки и Европы. В странах Европы трофобластические новообразования встречаются с частотой 0,6–1,1 случая на 1000 беременностей, в США – 1 случай на 1200, в странах Азии и Латинской Америки – 1 случай на 200, в Японии – 2 случая на 1000 беременностей [1, 2].

Опухоли связаны с беременностью. Уникальность трофобластической болезни заключается в ее происхождении из элементов плодного яйца, а именно трофобласта – внешнего слоя оболочки зародыша. В основе патологической трансформации трофобласта лежит нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей. Трофобластическая малигнизация (хорионкарцинома, трофобластическая опухоль на месте плаценты и эпителиоидная трофобластическая опухоль) может возникнуть после любой беременности, но особенно возрастает риск после пузырного заноса [3, 4]. Трофобластические опухоли имеют свой высокоспецифичный опухолевый маркер – хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). ХГЧ является наиболее совершенным маркером беременности и трофобластических опухолей: вне этих состояний его уровень очень низок, а при всех процессах, связанных с образованием трофобласта, содержание этого гормона в сыворотке крови и его экскреция с мочой значительно повышаются. Злокачественные варианты опухоли высокочувствительны к химиотерапии с благоприятным прогнозом, возможностью излечения и сохранения фертильности [3, 5].

Трофобластическая болезнь на фоне планомерно развивающейся беременности является еще более редким состоянием – 1 случай на 22–100 тыс. беременностей. Такого рода ситуация чаще происходит при многоплодных беременностях (на фоне замещения пузырным заносом одного из плодов).

Лечебная тактика индивидуальна. В случае пролонгирования беременности существует риск преждевременных родов, замершей беременности, кровотечения.

В случае пролонгирования такой беременности необходимо исключить пороки развития плода, высокие акушерские риски, наличие отдаленных метастазов (ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости; рентгенография либо магнитно-резонансная томография (МРТ) легких), требуются динамическая оценка уровня ХГЧ, функции щитовидной железы, совместное ведение пациентки акушером-гинекологом, онкологом.

Пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода следует рассматривать в тех случаях, когда неясно, является ли беременность полным/неполным пузырным заносом с сосуществующим нормальным близнецом или возможной одноплодной беременностью с частичным пузырным заносом. Пренатальное инвазивное те-

стирование кариотипа плода также следует рассматривать в случаях аномалий плаценты, таких как подозрение на мезенхимальную гиперплазию плаценты.

В случае пролонгирования беременности после родов обязательны гистологическое исследование опухоли, мониторинг уровня ХГЧ, мониторинг инволюции матки, компьютерная томография (КТ) грудной, брюшной полости.

Еще более редкой, отдельной ситуацией является интраплацентарная хорионкарцинома, существующая на фоне планомерно развивающейся беременности. В литературе описаны единичные случаи. В качестве иллюстрации представляем клинический случай реализованной беременности у пациентки с интраплацентарной хорионкарциномой, получившей лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Клинический случай

Пациентка 32 лет, 3-я беременность (в анамнезе 1 роды на сроке 40 нед). На сроке 17 нед беременности при плановом УЗИ заподозрены диспластические изменения плаценты, зарегистрировано повышение титра ХГЧ. При МРТ (рис. 1) в правых и верхних отделах плаценты обнаружены «ячеистые» структуры в виде многочисленных мелких кист диаметром от 2 до 15 мм, неправильной округлой формы, с четкими контурами, заполненных жидкостным содержимым, расположенных интрапаренхиматозно и субхориально, разделенных между собой множественными тонкими перегородками, без инвазии в миометрий. Неизмененные части плаценты соответствовали сроку гестации. Признаков ретроплацентарной васкуляризации не выявлено. Аномалий развития плода не выявлено, плод соответствовал сроку гестации.

Пациентка была заинтересована в сохранении беременности и дообследована с целью исключения метастатических очагов, выполнены рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости – патологии не выявлено. Выполнено пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода, патологии не выявлено.

Значения титра ХГЧ в динамике представлены на рис. 2.

На сроке 28 нед произошли преждевременные роды. В раннем послеродовом периоде – задержка доли плаценты, кровотечение. Выполнены ручное отделение и выделение задержавшейся доли плаценты, инструментальное обследование полости матки.

Родилась девочка с массой тела 1050 г, длиной тела 33 см; оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. При рождении у ребенка отмечалась анемия тяжелой степени (гемоглобин 54 г/л). Проводилась гемотрансфузия эритроцитарной взвеси, перелито всего 5 доз. Новорожденная в течение 45 сут находилась в отделении реанимации в связи с явлениями дыхательной недостаточности на фоне морфофункциональной незрелости.

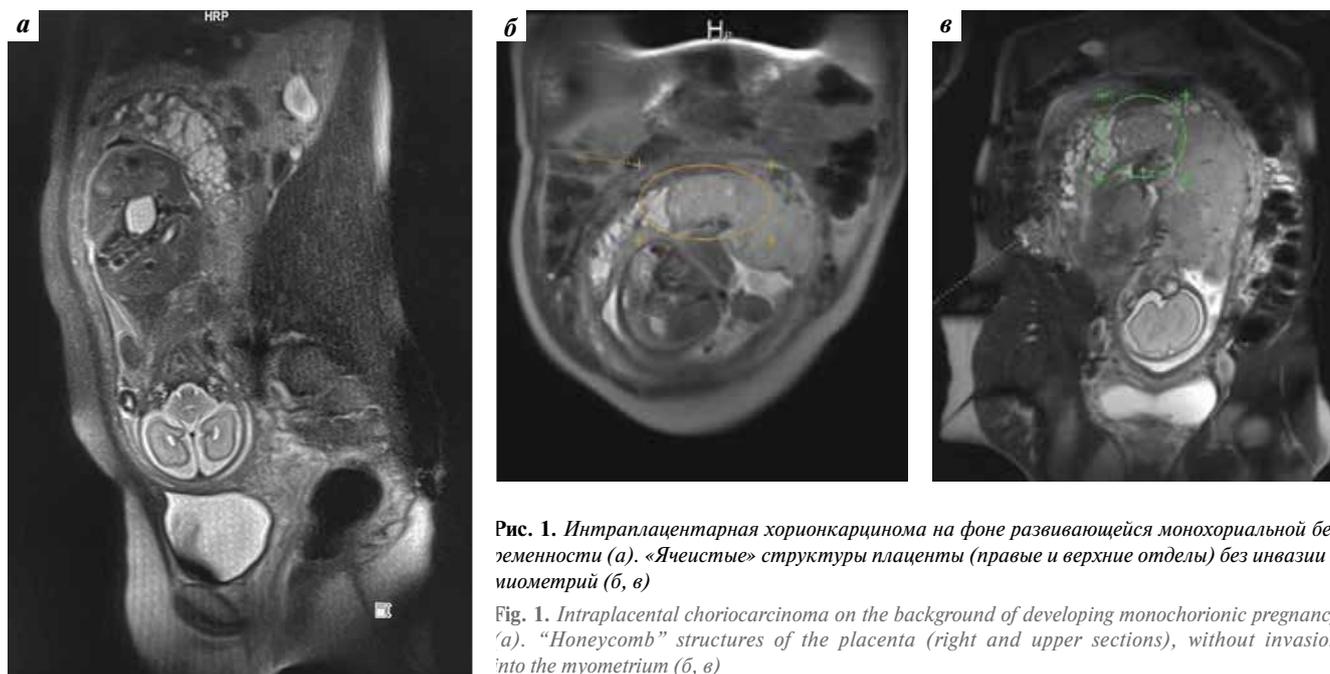


Рис. 1. Интраплацентарная хорионкарцинома на фоне развивающейся монохориальной биембрионности (а). «Ячеистые» структуры плаценты (правые и верхние отделы) без инвазии в миометрий (б, в)

Fig. 1. Intraplacental choriocarcinoma on the background of developing monochorionic pregnancy (a). "Honeycomb" structures of the placenta (right and upper sections), without invasion into the myometrium (b, v)

В динамике выполнены обследования матери (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, МРТ органов малого таза, определение динамики уровня ХГЧ). Патологических изменений не выявлено (рис. 3).

Иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала показало наличие интраплацентарной хорионкарциномы. Микроскопически при окраске ChorioNic GoNadotropin, HE, p57Kip² (Kp10): фрагменты плаценты с участками, представленными крупными фиброзированными ворсинками с отежной стромой, часть некротизированы, с неравномерно выраженной пролиферацией трофобласта с выраженной атипией. Инвазии в строму ворсин и васкулярной инвазии не выявлено; p57 фокально положителен в клетках цитотрофобласта и промежуточного трофобласта, отсутствует окра-

шивание клеток стромы ворсин и синцитиотрофобласта; β -ХГЧ положителен в клетках синцитиотрофобласта (рис. 4).

В динамике наблюдения за пациенткой зарегистрировано плато уровня ХГЧ через 35 дней после родов (см. рис. 3), вновь выполнено обследование. По данным КТ органов брюшной полости, грудной клетки с контрастированием обнаружены метастазы в легких (рис. 5). Выполнена МРТ головного мозга, патологии не выявлено.

Выполнено рестадирование, в соответствии с которым диагноз переформулирован следующим образом: «Трофобластическая болезнь FIGO III:6 (хорионкарцинома). Метастазы в легких. Состояние после преждевременных родов, ручного отделения и выделения задержавшейся доли плаценты, кровотечения в раннем послеродовом периоде, выскабливания полости матки».

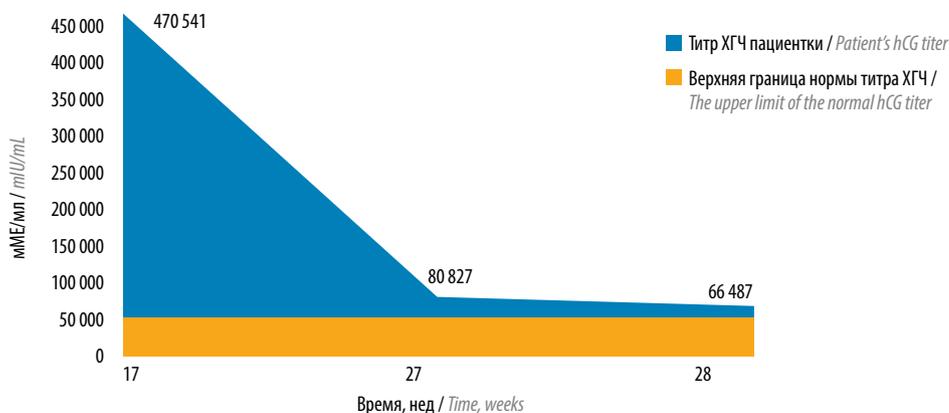


Рис. 2. Динамика титра хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на фоне беременности

Fig. 2. Dynamics of human chorionic gonadotropin (hCG) titer during pregnancy

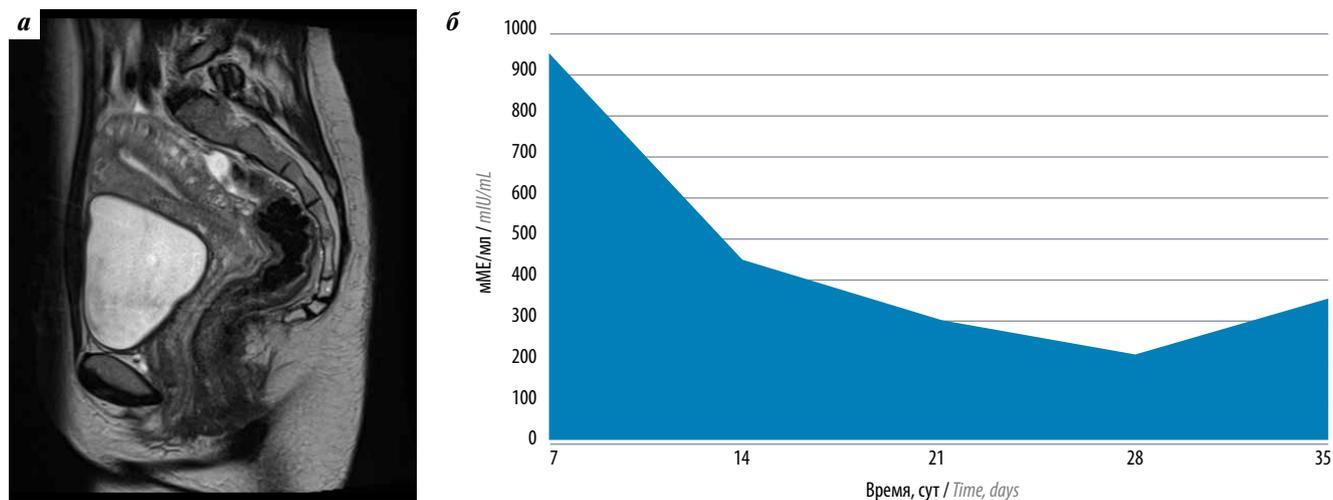


Рис. 3. Послеродовое течение заболевания: а – результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза через 3 сут после родов; б – динамика уровня хорионического гонадотропина после родов (непосредственно после родов – 21,256 мМЕ/мл, через 7 дней – 947 мМЕ/мл, через 14 дней – 445 мМЕ/мл, через 21 день – 303,4 мМЕ/мл, через 28 дней – 225,5 мМЕ/мл, через 35 дней – 349,2 мМЕ/мл)

Fig. 3. Postpartum course of the disease: а – magnetic resonance images of the pelvic organs 3 days after delivery; б – dynamics of the chorionic gonadotropin level after childbirth (immediately after delivery – 21.256 mIU/mL; after 7 days – 947 mIU/mL; after 14 days – 445 mIU/mL; after 21 days – 303.4 mIU/mL; after 28 days – 225.5 mIU/mL; after 35 days – 349.2 mIU/mL)

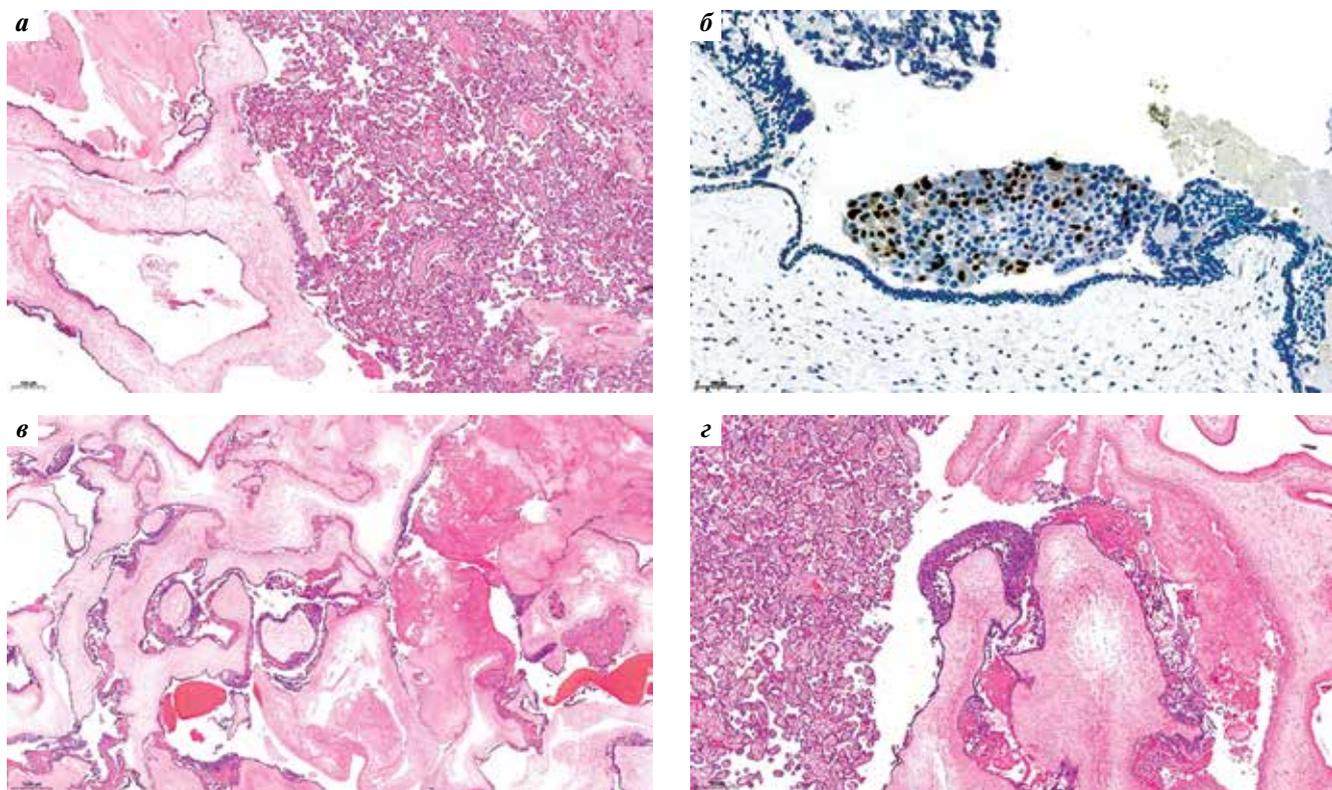


Рис. 4. Микропрепараты. Интраплацентарная хорионкарцинома
Fig. 4. Microslides. Intraplacentar choriocarcinoma

Пациентке проведена химиотерапия по схеме метотрексат + лейковорин, всего 5 курсов (из них 3 консолидирующих). По данным контрольных исследований уровня ХГЧ, КТ органов грудной клетки, МРТ органов малого таза отмечается полный регресс опухоли в легких.

Пациентка находится под динамическим наблюдением. Состояние ребенка (рост, развитие) – в соответствии с возрастом.

Таким образом, трофобластическая неоплазия на фоне развивающейся беременности является крайне

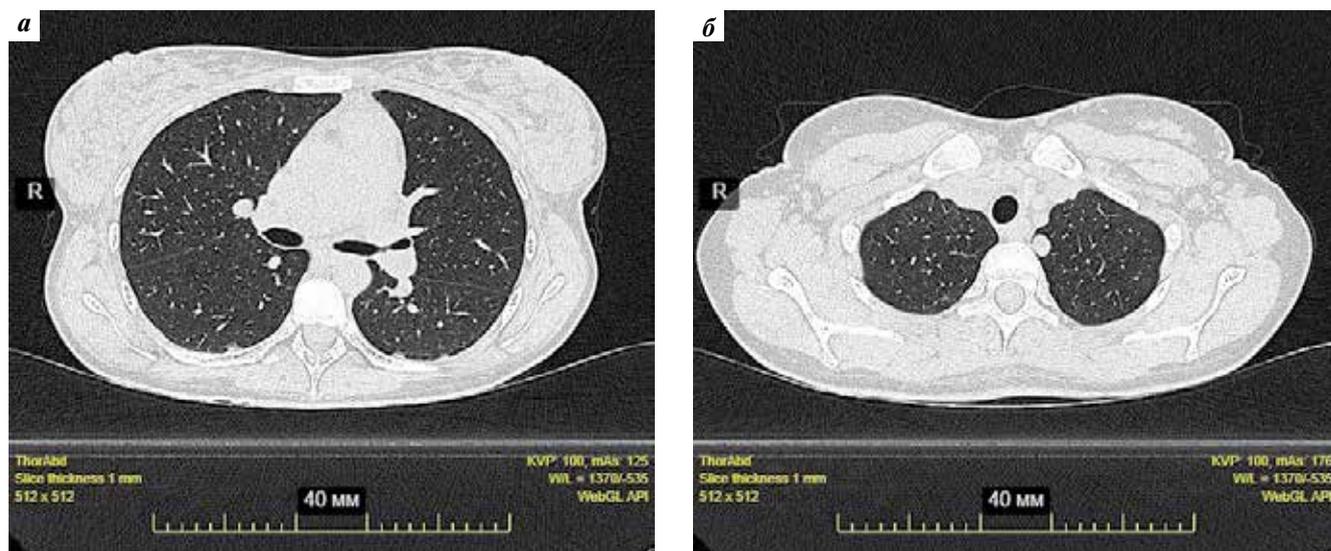


Рис. 5. Результаты компьютерной томографии грудной клетки. Множественные метастазы в легких

Fig. 5. Computed tomography scan of the chest. Multiple lung metastases

редким состоянием, угрожаемым по рискам прежде – временных родов, замершей беременности, кровотока, прогрессирования заболевания, и требует наблюдения в многопрофильной клинике, имеющей опыт ведения пациенток со злокачественными опухолями на фоне беременности.

В ситуации пролонгирования беременности на фоне трофобластической болезни необходимы:

- выполнение УЗИ, МРТ брюшной полости, малого таза без контрастирования;
- пренатальное инвазивное тестирование кариотипа плода в случаях одноплодной беременности;

- рентгенография легких с экранированием матки;
- еженедельная оценка уровня ХГЧ;
- динамическое наблюдение пациентки, плода в условиях многопрофильного перинатального центра, имеющего опыт ведения таких пациенток;
- гистологическое исследование плаценты после родов;
- динамическое наблюдение пациентки после родов (УЗИ/МРТ органов малого таза, УЗИ/КТ грудной, брюшной полости, МРТ головного мозга в случае обнаружения метастазов в головном мозге, определение уровня ХГЧ еженедельно).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ning F., Hou H., Morse A.N., Lash G.E. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. F1000Res 2019;8:F1000 Faculty Rev-428.
2. Tidy J., Seckl M., Hancock B.W. et al. Management of gestational trophoblastic disease. BJOG 2021;128:e1–e27.
3. Ульрих Е.А., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х. и др. Индивидуализация в лечении резистентных форм гестационной трофобластической неоплазии. Вопросы онкологии 2020;66(6):667–72.
Ulrikh E.A., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh. et al. Individualization in the treatment of resistant forms of gestational trophoblastic neoplasia. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2020;66(6):667–72. (In Russ.)
4. Ngan H.Y.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S. et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet 2018;143(Suppl 2):79–85.
5. Телетаева Г.М., Ульрих Е.А., Латипова Д.Х. и др. Успешный опыт лечения гестационной трофобластической неоплазии высокого риска у пациентки с непереносимостью стандартной химиотерапии (клинический случай). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):67–71.
Teletaeva G.M., Ulrikh E.A., Latipova D.Kh. et al. Successful experience in the treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia in a patient with intolerance to standard chemotherapy (a case report). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):67–71. (In Russ.)

Вклад авторов

Е.А.Ульрих: концепция и дизайн статьи, обзор литературы, получение данных для анализа, систематизация и анализ полученных данных, написание и оформление текста статьи;
Е.Л. Дикарева: осуществление лечебного процесса, обзор литературы, сбор и анализ полученных данных, оформление текста статьи;
А.Д. Джарбаева: получение данных для анализа, редактирование текста статьи;
О.А. Жамборова: осуществление лечебного процесса, систематизация полученных данных;
Т.М. Первунина, Э.В. Комличенко, О.А. Ли: организация лечебного и диагностического процесса;
С.А. Проценко, Г.М. Телетаева, А.С. Артемьева, Г.Ф. Кутушева: консультирование по вопросам лечебного и диагностического процесса, обзор публикаций по теме статьи;
И.А. Машченко: консультирование по вопросам лучевых методов диагностики;
Т.Ю. Семиглазова, А.Ф. Урманчеева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.A. Ulrikh: concept and design of the article, literature review, obtaining data for analysis, systematization and analysis of the obtained data, writing and formatting the text of the article;
E.L. Dikareva: the implementation of the treatment process, a review of the literature, the collection and analysis of the data obtained, the design of the text of the article;
A.D. Dzharbaeva: obtaining data for analysis, editing the text of the article;
O.A. Zhamborova: implementation of the treatment process, systematization of the data obtained;
T.M. Pervunina, E.V. Komlichenko, O.A. Li: organization of the medical and diagnostic process;
S.A. Protsenko, G.M. Teletaeva, A.S. Artemyeva, G.F. Kutusheva: consulting on the medical and diagnostic process, review of publications on the theme of the article;
I.A. Mashchenko: consulting on the issues of radiation diagnostic methods;
T.Yu. Semiglazova, A.F. Urmancheeva: review of publications on the theme of the article, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>
А.Д. Джарбаева / A.D. Dzharbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-2817-2977>
О.А. Жамборова / O.A. Zhamborova: <https://orcid.org/0000-0002-9848-9785>
Т.М. Первунина / T.M. Pervunina: <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>
Э.В. Комличенко / E.V. Komlichenko: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>
О.А. Ли / O.A. Li: <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>
А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
Г.Ф. Кутушева / G.F. Kutusheva: <https://orcid.org/0000-0002-7105-9611>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
А.Ф. Урманчеева / A.F. Urmancheeva: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).
Funding. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

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.