

О П У Х О Л И

# ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Место ингибиторов CDK4/6  
в реальной клинической  
практике у пациенток  
с гормоноположительным  
HER2-отрицательным  
распространенным раком молочной  
железы: взгляд онкологов Москвы*

*Ингибиторы PARP1 в терапии  
рака молочной железы*

*Некоторые аспекты организации  
онкогинекологической помощи в  
условиях пандемии COVID-19*

*Возможности магнитно-резонансной  
томографии при диагностике  
опухоли таза*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1

2020 / том 16

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.



# О П У Х О Л И ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

1  
ТОМ 16  
'20

**Адрес редакции:**

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

**Статьи направлять по адресу:**

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

Редактор А.В. Лукина  
Корректор 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](mailto:base@abvpress.ru)

Руководитель проекта  
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
ПИ №ФС 77-36991  
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Опухоли женской  
репродуктивной системы»  
обязательна.

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции.

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

Опухоли женской репродуктивной  
системы. 2020. Том 16. № 1. 1–92.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 42166

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

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

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ**

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

**МАММОЛОГИЯ****ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

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

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

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

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

**Артамонова Елена Владимировна**, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) 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 молочной железы) 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)

**Коляндина 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)

**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)

**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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ГИНЕКОЛОГИЯ****ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Бершвили 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 Диляра 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 ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

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

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

**Максименко Татьяна Анатольевна**, к.м.н., заведующая онкологическим отделом ГБУЗ «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., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, президент Российской ассоциации онкогинекологов (Санкт-Петербург, Россия)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

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

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

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

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

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



# TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

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

1 VOL.16  
'20

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

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

*Editor* A.V. Lukina  
*Proofreader* 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](mailto:base@abvpress.ru)  
*Project Manager*  
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)

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

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

**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

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

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

Opukholi Zhenskoy  
Reproduktivnoy Systemy. 2020.  
Volume 16. No. 1. 1–92.

© PH "ABV-Press", 2020

Pressa Rossii catalogue index:  
42166

Printed at the  
Mediacolor LLC.

3,000 copies

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

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

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

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

**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF**

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

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

**SCIENCE EDITOR**

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

**EXECUTIVE SECRETARY**

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

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

**Kolyandina 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)*

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

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

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

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

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

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

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

## GYNECOLOGY

## HONORARY EDITOR

**Kuznetsov Viktor V.**, MD, PhD, Professor, 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, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

## EDITORIAL BOARD

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

**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. Herzen 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, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, Е.К. Жильцова, С.В. Канаев, Е.С. Труфанова, П.И. Крживицкий, А.В. Комяхов, Т.Т. Табагуа, К.С. Николаев, А.А. Бессонов, В.Г. Иванов, Л.П. Гиголаева, О.А. Иванова, К.Ю. Зернов, Г.А. Дамян, В.В. Семиглазов, А.С. Емельянов, Е.А. Бусько, А.В. Чёрная, А.С. Артемьева, С.Н. Новиков*  
**Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы . . . . . 12**

*О.Г. Григорук, Т.А. Москвина, Л.М. Базулина, Е.С. Сигитова, А.С. Степанова, В.К. Илинский, Т.В. Пономарева, С.Ю. Бахарев*  
**Муцинпродуцирующие карциномы молочной железы. Цитологическая диагностика . . . . 21**

*Л.Г. Жукова, М.А. Мухина*  
**Место ингибиторов CDK4/6 в реальной клинической практике у пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: взгляд онкологов Москвы . . . . . 32**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*М.А. Чекалова, М.И. Борисова*  
**Особенности ультразвуковой диагностики патологических состояний эндометрия на фоне приема тамоксифена при раке молочной железы (обзор литературы) . . . . . 37**

*В.В. Семиглазов, А.А. Натопкин*  
**Стратегия постнеоадьювантного лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы . . . . . 43**

*Д.С. Долгашева, А.М. Певзнер, М.К. Ибрагимова, Н.В. Литвяков, М.М. Цыганов*  
**Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы. Механизм действия и клиническое применение . . . . . 55**

*А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин, А.В. Пушкарев, К.В. Меньшиков, В.А. Пушкарев, А.В. Султанбаев*  
**Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы . . . . . 65**

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Т.А. Берген, В.А. Фокин, Г.Е. Труфанов, А.В. Смагина, И.А. Соинов*  
**Влияние типа динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации по данным магнитно-резонансной томографии на прогноз заболевания при патологии органов таза у женщин . . . . . 71**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Ф.В. Новиков, И.С. Лунёва, Е.С. Мишина, М.В. Мнихович*  
**Морфологические основы гистогенеза опухолей яичника . . . . . 78**

*Н.Ю. Чернусь, А.Г. Кедрова, С.Э. Красильников, О.И. Иванинский*  
**Особенности оказания онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19: взгляд юриста и клинициста . . . . . 85**

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 91**

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- V.F. Semiglazov, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova, S.V. Kanaev, E.S. Trufanova, P.I. Krzhivitskiy, A.V. Komyakhov, T.T. Tabagua, K.S. Nikolaev, A.A. Bessonov, V.G. Ivanov, L.P. Gigolaeva, O.A. Ivanova, K.Yu. Zernov, G.A. Dashyan, V.V. Semiglazov, A.S. Emelyanov, E.A. Busko, A.V. Chernaya, A.S. Artemyeva, S.N. Novikov*  
**Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer . . . . . 12**
- O.G. Grigoruk, T.A. Moskvina, L.M. Bazulina, E.S. Sigitova, A.S. Stepanova, V.K. Ilinskiy, T.V. Ponomarev, S.Yu. Bakharev*  
**Mucin producing carcinomas of the breast. Cytological diagnostics . . . . . 21**
- L.G. Zhukova, M.A. Mukhina*  
**The place of CDK4/6 inhibitors in real clinical practice for patients with hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer: opinion of Moscow's oncologists . . . . . 32**

REVIEWS

- M.A. Chekalova, M.I. Borisova*  
**Features of ultrasound of endometrial pathological conditions in breast cancer patients receiving tamoxifen: a review of literature. . . . . 37**
- V.V. Semiglazov, A.A. Natopkin*  
**Strategy of post-neoadjuvant treatment of patients with residual breast cancer . . . . . 43**
- D.S. Dolgasheva, A.M. Pevzner, M.K. Ibragimova, N.V. Litvyakov, M.M. Tsyganov*  
**PARP1 inhibitors in breast cancer therapy. Mechanism of action and clinical use . . . . . 55**
- A.F. Nasretdinov, N.I. Sultanbaeva, Sh.I. Musin, A.V. Pushkarev, K.V. Menshikov, V.A. Pushkarev, A.V. Sultanbaev*  
**Level of tumor-infiltrating lymphocytes and PD status as potential prognostic markers of survival and therapy effectiveness in triple-negative breast cancer . . . . . 65**

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- T.A. Bergen, V.A. Fokin, G.E. Trufanov, A.V. Smagina, I.A. Soyrov*  
**Effect of the dynamic curve type from the perifocal infiltration zone obtained by magnetic resonance imaging on prognosis in pelvic pathologies in women . . . . . 71**

REVIEWS

- F.V. Novikov, I.S. Luneva, E.S. Mishina, M.V. Mnikhovich*  
**Morphological basics of ovarian tumor histogenesis . . . . . 78**
- N.Yu. Chernus, A.G. Kedrova, S.E. Krasilnikov, O.I. Ivaninskiy*  
**Characteristics of oncological care in the reality of COVID-19 pandemic: views of a lawyer and a clinician . . . . . 85**

- INFORMATION FOR AUTHORS . . . . . 91**

## Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы

В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, П.В. Криворотко<sup>1,2</sup>, Е.К. Жильцова<sup>1</sup>, С.В. Канаев<sup>1</sup>, Е.С. Труфанова<sup>1</sup>,  
П.И. Крживицкий<sup>1</sup>, А.В. Комяхов<sup>1</sup>, Т.Т. Табагуа<sup>1</sup>, К.С. Николаев<sup>1</sup>, А.А. Бессонов<sup>1</sup>, В.Г. Иванов<sup>1</sup>,  
Л.П. Гиголаева<sup>1</sup>, О.А. Иванова<sup>1</sup>, К.Ю. Зернов<sup>1</sup>, Г.А. Дашян<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1</sup>, А.С. Емельянов<sup>1</sup>,  
Е.А. Бусько<sup>1</sup>, А.В. Чёрная<sup>1</sup>, А.С. Артемьева<sup>1</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Елена Константиновна Жильцова ziltsova@yandex.ru

Биопсия сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов (ЛУ) начала выполняться в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России почти 20 лет назад. В первые годы для обнаружения сигнальных ЛУ использовался контрастно-визуальный метод (1 % синий изосульфат и контроль трифенилметаном), он был применен у 640 пациенток с ранним (T1–2N0M0) раком молочной железы (РМЖ). У 150 пациенток из этой когорты независимо от результатов сигнальной биопсии выполнялась стандартная аксиллярная лимфодиссекция. Частота ложноотрицательных заключений сигнальной биопсии варьировала от 4,6 до 6,6 %.

Начиная с 2012 г. стал применяться радиоизотопный метод визуализации сигнальных ЛУ с внутри опухолевым введением коллоидных частиц <sup>99m</sup>Tc-технефита (у 708 пациенток с РМЖ T1–3N0M0). Диагностические показатели такой биопсии сигнальных ЛУ были следующими: чувствительность 58,9 %, специфичность 96,2 %, диагностическая точность 87,1 %.

Параллельно с 2016 г. началось изучение диагностической точности и безопасности биопсии аксиллярных ЛУ после неoadъювантной системной терапии. В исследование было включено 263 пациентки с РМЖ T1N1–3M0, T2–3N0–3M0, T4N0–1M0. Для оценки клинического статуса аксиллярных ЛУ использовались ультразвуковое исследование, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, маммография до начала и после завершения неoadъювантной химиотерапии с таргетной терапией или без нее (трастузумаб). У части пациенток в последние годы использовался двойной метод маркировки сигнальных ЛУ (радиоизотопный и флуоресцентный методы).

У пациенток с исходным cN<sup>+</sup>-статусом частота ложноотрицательных заключений биопсии сигнальных ЛУ составила 13,6 %, а у пациенток с исходным cN0-статусом – 7,7 %.

Исследование с двойным контрастированием аксиллярных ЛУ и таргетной метки метастатического ЛУ до начала неoadъювантной системной терапии продолжается. Всего за эти годы биопсия сигнальных ЛУ различной модификации выполнена более чем у 2000 пациенток с РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, биопсия аксиллярных подмышечных лимфатических узлов, адъювантное и неoadъювантное лечение, контрастная биопсия, радиоизотопная биопсия, флуоресцентная маркировка

**Для цитирования:** Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. и др. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):12–20.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20



### Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer

V.F. Semiglazov<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1,2</sup>, E.K. Zhiltsova<sup>1</sup>, S.V. Kanaev<sup>1</sup>, E.S. Trufanova<sup>1</sup>, P.I. Krzhivitskiy<sup>1</sup>, A.V. Komyakhov<sup>1</sup>,  
T.T. Tabagua<sup>1</sup>, K.S. Nikolaev<sup>1</sup>, A.A. Bessonov<sup>1</sup>, V.G. Ivanov<sup>1</sup>, L.P. Gigolaeva<sup>1</sup>, O.A. Ivanova<sup>1</sup>, K. Yu. Zernov<sup>1</sup>, G.A. Dashyan<sup>1</sup>,  
V.V. Semiglazov<sup>1</sup>, A.S. Emelyanov<sup>1</sup>, E.A. Busko<sup>1</sup>, A.V. Chernaya<sup>1</sup>, A.S. Artemyeva<sup>1</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>

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

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

Biopsy of signal (sentinel) lymph nodes (LN) has been performed at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, for almost 20 years. In the first few years, contrast-visual method (1 % blue isosulfan and triphenyl methane control) was used in 640 patients with early (T1–2N0M0) breast cancer. In 150 patients from this cohort, standard axillary dissection was performed irrespectively of the results of signal (sentinel) biopsy. The rate of false positive responses varied between 4.6 and 6.6 %. Since 2012, radioisotope method of visualization of signal LN with intratumor administration of <sup>99m</sup>Tc-technephyte colloid particles has been used (in 708 patients

with T1–3N0M0 breast cancer). This type of signal LN biopsy had the following diagnostic characteristics: sensitivity was 58.9 %, specificity was 96.2 %, diagnostic accuracy was 87.1 %.

In parallel with this study, in 2016 a study of diagnostic accuracy and safety of biopsy of axillary LN after neoadjuvant systemic therapy was started. The study included 263 patients with T1N1–3M0, T2–3N0–3M0, T4N0–1M0 breast cancer. To evaluate clinical status of axillary LN, ultrasound, single-photon emission computed tomography, mammography at baseline and after completion of neoadjuvant chemotherapy ± targeted therapy (trastuzumab) were performed. In some patients, in the recent years a double method of signal LN labeling (radioisotope and fluorescent methods) was used.

In patients with baseline cN<sup>+</sup>-status, the rate of false positive signal LN biopsy conclusions was 13.6 %, in patients with baseline cN0-status it was 7.7 %.

The study of double contrast of axillary LN and targeted label of metastatic LN prior to neoadjuvant systemic therapy continues. In total, various modifications of biopsy of signal LN were performed in 2,000 patients with breast cancer.

**Key words:** breast cancer, axillary lymph node biopsy, adjuvant and neoadjuvant treatment, contrast biopsy, radioisotope biopsy, fluorescent labeling

**For citation:** Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(1):12–20. (In Russ.).

## Введение

Постепенное практическое внедрение органосохраняющих операций при ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ) обусловило разработку и обоснование ограниченных вмешательств в подмышечной зоне. Эти важнейшие достижения в хирургии молочной железы, дополненные усовершенствованием лучевой терапии, позволили говорить об органосохраняющем лечении РМЖ.

За последние десятилетия доказано, что риск ложноотрицательных заключений биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) не превышает 2–6 %, а частота подмышечных рецидивов еще ниже (0,9–1,0 %) при ранних (T1–2N0) стадиях РМЖ. Таким образом, БСЛУ безопасна и надежна при раннем РМЖ. А может ли она применяться при более распространенных опухолях, лечение которых все чаще начинается с неoadъювантной системной терапии (в основном с химиотерапии)? Уже сейчас неoadъювантная терапия и ее новые модификации позволяют достичь при HER2-положительном и трижды негативном РМЖ полного клинического ответа и патоморфологического регресса у 40–45 % пациенток. Происходит конверсия РМЖ из II–III стадии в I или даже 0 стадию (урT0N0M0). В таких случаях, как правило, выполняются органосохраняющие операции с последующей лучевой терапией и адъювантным лечением. Чтобы рекомендовать органосохраняющее лечение, каковое проводится при изначально ранних стадиях РМЖ, необходимо доказать информативность и безопасность БСЛУ у пациенток, подвергающихся неoadъювантной системной терапии.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (ЛУ) начала выполняться в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России почти 20 лет назад. С 2002 г. эта процедура проводится в научных исследованиях локального лечения раннего РМЖ. С 2002 по 2011 г. в исследование

было включено 640 пациенток с РМЖ cT1–2N0M0. Для обнаружения сигнальных ЛУ использовался контрастно-визуальный метод (введение рядом с опухолью 1 % раствора синего изосульфата (лимфазурина) или запатентованного в Европе сине-фиолетового контрастного вещества трифенилметана, схожего по структуре с синим изосульфатом).

На 1-м этапе изучения информативности БСЛУ в период 2002–2004 гг. в исследование было включено 150 пациенток с ранним РМЖ (cT1–2N0M0). На этом этапе всем пациенткам после биопсии и выявления окрашенных (сигнальных) ЛУ и срочного (по заморозке) гистологического исследования выполнялась стандартная лимфаденэктомия всех 3 уровней. На основании окончательного гистологического исследования всех удаленных ЛУ стало возможным определить частоту ложноотрицательных заключений БСЛУ. Этот показатель составил от 4,6 до 6,6 %. Дальнейшее применение контрастно-визуального метода (2004–2011 гг.) в группе из 490 пациенток, включавшей наряду с больными РМЖ ранних стадий (cT1–2N0M0) и пациенток с более распространенными опухолями (T3N0M0), в основном подтверждало результаты этого этапа исследования (2002–2004 гг.).

Вместе с тем из-за проблем импорта лимфазурина и трифенилметана начиная с 2012 г. был избран наиболее популярный в то время радиоизотопный метод визуализации сигнальных ЛУ с внутриопухолевым введением коллоидных частиц <sup>99m</sup>Tc-технефита (включено 708 пациенток).

Параллельно с этим в 2016 г. началось изучение диагностической точности БСЛУ после неoadъювантной системной терапии. В то же время внедряется метод идентификации сигнальных ЛУ с помощью комбинации радиоизотопного и флуоресцентного методов при ранних стадиях РМЖ (cT1–2N0M0). Всего за эти годы в исследование БСЛУ в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России было включено более 2000 пациенток с РМЖ.

Показатели диагностической ценности и информативности контрастно-визуального (лимфазурин) метода определения сигнальных ЛУ (1-й и 2-й этапы исследования) нами неоднократно публиковались, поэтому в данной работе они детально не представлены. Более привлекательными на сегодняшний день представляются результаты применения радиоизотопного метода визуализации сигнальных ЛУ при ранних стадиях РМЖ в условиях адьювантного лечения, особенно в случаях более распространенных опухолей (pN<sup>+</sup>), и после неoadьювантной системной терапии (3, 4 и частично 5-й этапы исследования).

### Третий этап исследования: радиоизотопный метод визуализации сигнальных лимфатических узлов в условиях адьювантного лечения

На 3-м этапе исследования в период с 2012 по 2016 г. в отделении проходили лечение 708 пациенток с диагнозом РМЖ ранних стадий (сT1–2N0). Критериями включения в исследование были морфологически верифицированный РМЖ; полное предоперационное физикальное и инструментальное обследование, подтверждающее cN0-статус аксиллярных ЛУ; отсутствие предоперационного противоракового лечения. Средний возраст больных составил 50 лет (от 27 до 80 лет).

Радиоизотопную визуализацию сигнальных ЛУ проводили после внутриволевого введения коллоидных частиц <sup>99m</sup>Tc-технефита диаметром от 200 до 1000 нм. Объем инъекции составлял от 0,1 до 1 мл, что соответствовало дозе 37–150 МБк. В течение первых 30 мин после введения радиофармпрепарата (РФП) до момента появления изображения сигнального ЛУ выполняли статические исследования с интервалом 5–10 мин [1]. Отсроченную сцинтиграфию

проводили через 240 мин [1]. Непосредственно перед началом хирургического лечения выполняли поиск сигнального ЛУ с помощью гамма-детектора и ставили метку на коже в месте его предполагаемого расположения [1]. Через кожный разрез проводили повторный поиск сигнального ЛУ, который определялся как узел с наибольшим накоплением РФП [1]. Контроль накопления РФП осуществляли и в оставшихся ЛУ; в случае обнаружения ЛУ с постоянным коэффициентом накопления РФП выполняли их удаление [1]. Наличие опухолевых клеток в сигнальном ЛУ в интраоперационном гистологическом материале было показанием для подмышечной лимфодиссекции. В дальнейшем этим пациенткам проводили курс послеоперационной химиолучевой терапии.

**Результаты.** Сигнальные ЛУ были обнаружены у 664 (94,2 %) пациенток из 708. Число сигнальных ЛУ варьировало от 1 до 4. Суммарно выявлено 798 сигнальных ЛУ, при этом среднее число сигнальных ЛУ на 1 пациентку составило 1,2. Для гистологического исследования было удалено 1094 сигнальных ЛУ, среднее число сигнальных ЛУ на 1 пациентку – 1,5 (медиана 1). Всего же резецировано 2066 аксиллярных ЛУ, среднее число на 1 пациентку – 2,9 (медиана 2).

У 122 (18,4 %) пациенток выявлено поражение аксиллярных ЛУ, у 542 (81,6 %) пациенток поражения не было. Число пораженных ЛУ варьировало от 1 до 12, среднее число пораженных ЛУ на 1 пациентку – 2,65 (медиана 3).

В табл. 1 суммированы сведения о числе выявленных и пораженных сигнальных ЛУ.

После объединения пациенток с невыявленными и 1 выявленным сигнальным ЛУ число истинно положительных результатов составило 102 (14,4 %) (случаи подтверждения поражения сигнального ЛУ), число истинно отрицательных (заклучения об отсутствии

Таблица 1. Соотношение числа выявленных и пораженных сигнальных лимфатических узлов (n = 708)

Table 1. Ratios between detected and affected signal lymph nodes (n = 708)

Статус Status	0 СЛУ (n = 44) 0 SLN (n = 44)	1 СЛУ (n = 557) 1 SLN (n = 557)	2 СЛУ (n = 83) 2 SLN (n = 83)	3 СЛУ (n = 21) 3 SLN (n = 21)	4 СЛУ (n = 3) 4 SLN (n = 3)	Всего Total
Нет поражения Unaffected	24	491	58	11	2	586
1	5	36	9	3	0	48
2	3	5	6	3	0	14
3	1	5	4	2	1	12
≥4	11	20	6	2	0	28
Есть поражение Affected	20	66	25	10	1	122

**Примечание.** СЛУ – сигнальный лимфатический узел.

Note. SLN – signal lymph node.

поражения сигнального ЛУ) – 515 (72,7 %); гипердиагностика (ложноположительные заключения) у 20 (2,8 %) пациенток, гиподиагностика (ложноотрицательные заключения) – у 71 (10 %) (табл. 2).

**Таблица 2.** Бинарная классификация совпадения и расхождения диагнозов с ошибками I и II рода при биопсии сигнальных лимфатических узлов (n = 708)

**Table 2.** Binary classification of agreement and discrepancy of diagnoses with type I and II errors in biopsy of signal lymph nodes (n = 708)

Результат Result	Число биопсий сигнального лимфатического узла, n (%) Number of signal lymph node biopsies, n (%)
Истинно положительный True positive	102 (14,4)
Истинно отрицательный True negative	515 (72,7)
Ложноположительный False positive	20 (2,8)
Ложноотрицательный False negative	71 (10,0)

При анализе результатов выявления сигнального ЛУ при обследовании 708 пациенток чувствительность, специфичность и общая точность метода составили 58,9; 96,3 и 87,1 % соответственно (табл. 3) [2].

**Таблица 3.** Диагностические показатели биопсии сигнальных лимфатических узлов

**Table 3.** Diagnostic characteristics of signal lymph node biopsy

Диагностический показатель Diagnostic characteristic	Значение, % Value, %
Чувствительность Sensitivity	58,9
Специфичность Specificity	96,3
Диагностическая точность Diagnostic accuracy	87,1
Предсказательная ценность положительного результата Predictive value of a positive result	83,6
Предсказательная ценность отрицательного результата Predictive value of a negative result	87,9

Согласно рекомендациям экспертов St. Gallen, ESMO, UICC у больных РМЖ базовыми неинвазивными методами выявления метастатического поражения подмышечных ЛУ являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгеновская компьютерная томография. Основными диагностическими признаками,

которые используются для установления опухолевых изменений в ЛУ, и в случае выполнения рентгеновской компьютерной томографии, и при проведении УЗИ остаются изменения размеров, формы и структуры подмышечных ЛУ [3]. Вместе с тем, как показывает накопленный клинический опыт, лучевые критерии оценки не обладают ни высокой специфичностью, ни достаточной чувствительностью [3]. В частности, метаанализ 16 исследований показал, что чувствительность различных лучевых методов диагностики метастатического поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ колеблется от 43,9 до 71 %, в то время как показатель чувствительности метода в целом составляет 75,2–86,2 % [3–7].

В последнее десятилетие функциональные методы визуализации злокачественных новообразований, в первую очередь позитронно-эмиссионная томография с меченым аналогом глюкозы (<sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза), рассматриваются как многообещающая альтернатива анатомическим методам диагностики [3, 8]. С другой стороны, в настоящее время появились многочисленные публикации, в которых указывается на то, что первоначальные высокие диагностические показатели (чувствительность 92–100 %, специфичность 86–100 %) позитронно-эмиссионной томографии, полученные у пациенток с распространенным РМЖ и пальпируемыми изменениями в подмышечной области, оказались значительно ниже у больных с субклиническим поражением подмышечных ЛУ [3]. К примеру, при сравнительном анализе возможностей БСЛУ и позитронно-эмиссионной томографии чувствительность последней не превышала 42 % [3, 8].

В нашем исследовании при анализе результатов выявления сигнального ЛУ при обследовании 708 пациенток чувствительность, специфичность и общая точность метода составили 58,9; 96,3 и 87,1 % соответственно, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов – 83,6 и 87,9 % соответственно [3].

Обладая высокой специфичностью и предсказательной ценностью отрицательного результата, метод БСЛУ не дает ложноположительных заключений при отсутствии выявленных сигнальных ЛУ. Таким образом, согласно полученным показателям информативности, необходимо валидировать методику БСЛУ.

#### Четвертый этап исследования: радиоизотопный метод визуализации сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии

Начиная с 2016 г. в исследование включено 263 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T1N1–3, T2N0–3, T3N0–3, T4N0–1). На амбулаторном этапе проводили обследование, включавшее маммографию, УЗИ молочных желез и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с компьютерной

томографией (ОФЭКТ-КТ), трепанобиопсию опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, Ki-67, HER2), пункционную биопсию аксиллярных ЛУ с цитологическим исследованием. В исследовании у части пациенток проводили неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) с таргетной терапией с оценкой эффекта после 2, 4 и 6-го цикла. Находки при маммографическом обследовании описывали согласно рекомендациям системы BI-RADS [9]. УЗИ проводили с использованием линейного датчика частотой 13 МГц. Увеличение подмышечного ЛУ > 10 мм в наименьшем диаметре, изменение его формы, ультразвукового сигнала от кортикального слоя и/или его расширение, исчезновение «жировых ворот» ЛУ рассматривали в качестве УЗ-признаков его метастатического поражения. ОФЭКТ-КТ проводили с целью установления распространения опухолевого процесса. Сбор информации начинали через 5–15 мин после введения в вену одной из стоп 740–1000 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила. Признаками метастатического поражения подмышечных ЛУ считались классические критерии: округлая форма и увеличение размеров ЛУ по короткой оси (> 10 мм), солидная структура ЛУ (отсутствие «жировых ворот»), неравномерное увеличение толщины кортикального слоя ЛУ (> 4 мм). Округлые ЛУ с солидной структурой (без «жировых ворот») размерами до 10 мм по короткой оси также оценивались как пораженные [10].

Во время операции выполняли БСЛУ с маркировкой ЛУ и последующую аксиллярную лимфодиссекцию. Начиная с 2019 г. при клиническом полном регрессе опухоли и регионарных ЛУ (усN0), подтвержденном сигнальном ЛУ с удалением минимум 3 ЛУ (урN0) подмышечную лимфодиссекцию не проводили. За сутки перед операцией выполняли радиоизотопную визуализацию ЛУ в виде серии статических изображений, полученных после внутриопухолевого введения радиоколлоида  $^{99m}\text{Tc}$ -технефита. Были определены сигнальные ЛУ, которые представляли собой единственный ЛУ, накапливающий радиоколлоид, или первый визуализированный ЛУ, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов.

Непосредственно перед началом хирургического лечения с помощью гамма-детектора выполняли поиск сигнального ЛУ и ставили метку на коже в месте его предполагаемого расположения. Через кожный разрез тупым и острым путем выделяли ЛУ с наибольшим накоплением РФП. После удаления сигнального ЛУ проводили контроль накопления РФП в оставшихся ЛУ. В случае нахождения узлов с постоянным коэффициентом накопления РФП их также отправляли на гистологическое исследование. Операцию завершали аксиллярной лимфодиссекцией.

**Результаты.** Сначала в 1-й группе пациенток ( $n = 94$ ) оценивали диагностические возможности УЗИ

и ОФЭКТ-КТ для сравнительной оценки статуса аксиллярных ЛУ до начала НАХТ и после ее завершения. Чувствительность, специфичность и точность УЗИ составили 90; 55,9 и 77,7 % соответственно; предсказательная ценность положительного результата составила 78,3 %, предсказательная ценность отрицательного результата – 76 %. Метод ОФЭКТ-КТ также оказался весьма информативным: чувствительность высокая (98,3 %), специфичность относительно низкая (41,7 %), предсказательная ценность положительного результата – 85,7 %, предсказательная ценность отрицательного результата – 76,2 %. Полученные данные соответствуют данным метаанализа 16 различных исследований, где диагностическая ценность УЗИ для определения метастатического поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ варьирует от 43,9 до 71 %, в то время как показатель чувствительности метода в целом составляет 75,2–86,2 % [11]. Диагностическая ценность ОФЭКТ-КТ при исследовании регионарных ЛУ до начала лечения оказалась достаточно высокой: чувствительность метода составила 93,8 %, при этом доля ложноотрицательных результатов была невелика (2 %). После НАХТ чувствительность ОФЭКТ-КТ снизилась до 59,4 %, число ложноотрицательных результатов увеличилось до 13 (18,6 %).

При анализе группы пациенток с N0-статусом ЛУ до начала лечения были получены следующие данные: при проведении ОФЭКТ-КТ молочных желез после завершения НАХТ у 13 пациенток с категорией сN0 статус усN0 сохранился у 11 (84,6 %) пациенток, а у 2 (15,3 %) оказался усN<sup>+</sup>. При гистологическом исследовании статус усN0 подтвердился у 10 (76,9 %) пациенток, частота ложноотрицательных результатов – 7,7 %. Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность метода составили 90,9; 9,1; 84,6 и 90,9 % соответственно.

При проведении УЗИ молочных желез перед операцией после завершения НАХТ у пациенток с категорией сN0 ( $n = 29$ ) статус усN0 подтвердился у 22 больных, а у 7 трансформировался в усN<sup>+</sup>. Ложноотрицательных результатов было 3 (10,3 %). Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность метода составили 84,2; 36,3; 68,9 и 69,5 % соответственно, что сопоставимо с данными 2 метаанализов, где ложноотрицательный результат равнялся 11 и 6 % [9, 10].

В группе из 75 пациенток с исходным сN<sup>+</sup>-статусом до начала НАХТ по данным ОФЭКТ-КТ, выполненной после завершения НАХТ, у 36 (48 %) пациенток произошла трансформация сN<sup>+</sup>-статуса в усN0. По данным гистологического исследования послеоперационного материала данной категории пациенток ложноотрицательные результаты ОФЭКТ-КТ выявлены в 15 (20 %) случаях из 75. Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность метода составили 62,5; 60; 61,3 и 64,1 % соответственно.

При проведении УЗИ молочных желез перед операцией после завершения НАХТ у 66 пациенток с исходным сN<sup>+</sup>-статусом статус усN<sup>+</sup> подтвердился у 36 (54,5 %), а у 30 (45,5 %) трансформировался в усN0. Патоморфологическое исследование операционного материала показало ложноотрицательные результаты у 9 (13,6 %) пациенток из 66. Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность метода составили 73,5; 65,5; 69,7 и 69,4 % соответственно.

При сопоставлении заключений УЗИ молочных желез после завершения НАХТ с данными БСЛУ получены следующие результаты: среди 48 пациенток с категорией усN0 после завершения лечения при БСЛУ категория урN0 подтвердилась у 35 (72,9 %) (при окончательном гистологическом исследовании 2 случая перешли в категорию N<sup>+</sup>), доля ложноотрицательных заключений УЗИ составила 5,7 %, число случаев с категорией урN<sup>+</sup> – 13, чувствительность метода – 94,3 %, точность – 95,8 %, ложноположительные заключения отмечены у 13 (27 %) пациенток из 8.

При сопоставлении данных ОФЭКТ-КТ молочных желез перед операцией с данными БСЛУ получены следующие результаты: среди 51 пациентки с категорией усN0 после завершения НАХТ при БСЛУ статус урN0 подтвердился у 35 (68,6 %). При окончательном гистологическом исследовании 1 случай перешел в категорию урN<sup>+</sup>, чувствительность метода равнялась 72,3 %, точность – 66,7 %, ложноотрицательные заключения отмечены у 2,85 % пациенток.

Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ при рестадировании после неoadъювантной терапии меняется в зависимости от первичного статуса ЛУ. При статусе сN1 этот показатель минимален (0 %), при статусе сN3 максимален (100 %) (табл. 4).

**Таблица 4.** Диагностические показатели ложноотрицательных заключений биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии при сравнении со статусом первичных подмышечных лимфатических узлов

**Table 4.** Diagnostic characteristics of false negative conclusions of signal lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy compared to the status of primary axillary lymph nodes

Трансформация Transformation	Частота ложноотрицательных заключений, % Rate of false negative conclusions, %
cN1/ypN0	2,55
cN2/ypN0	16,7
cN2/ypN1	27,3
cN3/ypN0	100

Показатель чувствительности БСЛУ оказался равным 90 %, точность метода составила 95,2 %, предска-

зательная ценность отрицательного результата – 91,7 %, при этом ложноотрицательные заключения отмечены в 10 % случаев. Показатели БСЛУ у пациенток с исходным статусом сN0 или сN1, преобразовавшимся в сN0 в процессе или после НАХТ по результатам ОФЭКТ-КТ, были следующими: чувствительность 91,2 %, точность 96,3 %, предсказательная ценность отрицательного результата 92,4 %, частота ложноотрицательных заключений 9,8 %.

Частота ложноотрицательных заключений БСЛУ зависела от числа удаленных ЛУ (табл. 5).

**Таблица 5.** Частота ложноотрицательных заключений биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии в зависимости от числа удаленных сигнальных лимфатических узлов  
**Table 5.** Rate of false negative conclusions of signal lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy depending on the number of removed signal lymph nodes

Число удаленных сигнальных лимфатических узлов Number of removed signal lymph nodes	Частота ложноотрицательных заключений, % Rate of false negative conclusions, %
1	33,00
2	21,00
≥3	2,85

У пациенток, по результатам лечения достигших полного регресса первичного очага по данным ОФЭКТ-КТ ( $n = 39$ ), выполнялась подмышечная лимфодиссекция с маркировкой сигнальных ЛУ. До начала лечения у 30 пациенток были выявлены метастатические ЛУ, а у 9 пациенток – статус N0. После НАХТ у 29 (74,3 %) пациенток БСЛУ показала статус урN0, а у 10 (25,6 %) – урN<sup>+</sup>. В группе пациенток ( $n = 9$ ), у которых до начала лечения был статус сN0, при БСЛУ и окончательном гистологическом исследовании сохранился статус урN0, а в группе пациенток ( $n = 30$ ) с сN<sup>+</sup>-статусом при БСЛУ у 20 (66,6 %) пациенток данный статус трансформировался в урN0, у 10 (33,4 %) же осталась категория урN<sup>+</sup>.

Во 2-й части работы был проведен анализ данных 169 пациенток, получавших НАХТ с 2017–2018 г. Полный патоморфологический регресс первичного очага был достигнут в 36,7 % случаев (62 пациентки). При оценке степени регресса перед операцией у этих пациенток при маммографии полный регресс выявлен в 25,8 % случаев, истинно положительный результат отмечен в 16 случаях; при УЗИ полный регресс выявлен в 30,6 % случаев, истинно положительный результат отмечен в 9 случаях; при ОФЭКТ-КТ полный регресс выявлен в 40,3 % случаев, истинно положительный результат отмечен в 25 случаях.

В группе пациенток с категорией сN0 ( $n = 36$ ) до начала лечения, сохранивших статус сN0 перед операцией при обследовании, у 29 пациенток выполнена

БСЛУ, удалено от 3–7 сигнальных ЛУ, статус урN0 подтвержден гистологически у 26 пациенток, статус N<sup>+</sup> выявлен у 3 пациенток (доля ложноотрицательных заключений составила 10,3 %), у 7 пациенток во время операции сигнальные ЛУ не выявлены.

У пациенток с исходным cN1-статусом ( $n = 108$ ) до начала лечения, достигших после НАХТ полного регресса первичного очага и имевших выраженный регресс аксиллярных ЛУ по данным УЗИ и ОФЭКТ-КТ ( $n = 38$ ), также выполнялась БСЛУ. В результате у 33 пациенток подтвержден статус урN0, а статус урN<sup>+</sup> выявлен у 5 больных, т.е. ложноотрицательный результат наблюдался в 13,1 % случаев. Удалено 2–9 сигнальных ЛУ, 1–5 метастатических ЛУ. Выделена группа, в которой была зарегистрирована трансформация статуса cN1 в усN0 по данным УЗИ и ОФЭТ-КТ, составившая 18 пациенток. Выполнена БСЛУ у 16 пациенток со статусом урN0, у 2 пациенток отмечен урN<sup>+</sup>-статус (доля ложноотрицательных заключений составила 11,1 %).

#### Пятый этап исследования: определение сигнальных лимфатических узлов с применением комбинации радиоизотопного и флуоресцентного методов

Начиная с 2016 г. проводили исследование интраоперационного определения сигнальных ЛУ методом флуоресценции при помощи индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG). Целью 5-го этапа являлась оценка возможности использования ICG для интраоперационного выявления сигнального ЛУ у больных РМЖ и ее информативности. Все пациентки, которым выполнялась БСЛУ, имели стадию процесса cT1N0M0, cT2N0M0. Начиная с 2016 г. в группу исследования ( $n = 52$ ) вошли пациентки в возрасте от 38 до 76 лет.

Интраоперационно вводили ICG субареоларно подкожно в объеме 2 мл (5 мг/мл) с 3-минутной экспозицией, после чего с помощью IC-Flow камеры визуализировали место введения, пути лимфооттока и ЛУ. Параллельно на мониторе при выключении операционных ламп наблюдали свечение красителя через кожу. С помощью гамма-шупа определяли накопление РФП <sup>99m</sup>Tc-технетрила. Первые окрашенные ЛУ на путях лимфооттока отправляли на срочное гистологическое исследование для выявления поражения.

**Результаты.** По результатам визуализации накопление ICG было выявлено у 46 (88 %) пациенток, накопление <sup>99m</sup>Tc-технетрила – у 43 (82 %), при использовании комбинации ICG и <sup>99m</sup>Tc-технетрила – у 51 (98 %). По результатам срочного гистологического исследования поражение ЛУ (включая сигнальный ЛУ) было выявлено у 5 (9,8 %) пациенток. В 7 (13,4 %) случаях выявлено поражение ЛУ при окончательном гистологическом исследовании.

Несмотря на то, что радиоизотопный метод – типовой принятый стандарт диагностики сигнальных ЛУ, использование ICG является дополнительной мо-

дификацией метода с использованием красителя, при которой обнаружение сигнальных ЛУ облегчается флуоресцентной навигацией. Комбинированный метод обладает большей специфичностью визуализации сигнальных ЛУ (98 %). Использование ICG позволяет обнаруживать сигнальные ЛУ в 82–87 % случаев, а использование комбинации ICG и радиоизотопа – в 99 %.

Накопление ICG в подмышечных ЛУ обнаружено у 46 (88 %) пациенток из 52, доля ложноотрицательных результатов составила 12 %. При использовании радиоизотопного метода (<sup>99m</sup>Tc-технетрил) сигнальные ЛУ выявлены у 43 (82 %) пациенток, доля ложноотрицательных результатов составила 18 %. При использовании комбинации ICG и <sup>99m</sup>Tc-технетрила сигнальные ЛУ выявлены у 51 (98 %) пациентки, доля ложноотрицательных результатов составила 2 %.

При срочном исследовании поражение сигнального ЛУ выявлено у 5 (9,8 %) пациенток из 52. При окончательном исследовании метастазы в сигнальных ЛУ выявлены у 7 (13,4 %) пациенток.

#### Обсуждение и выводы

Биопсия сигнального ЛУ является стандартным хирургическим подходом для пациенток с клинически нормальными подмышечными ЛУ (cN0). На основании результатов исследования ACOSOG Z11 у пациенток с РМЖ cT1–2, cN0-стадией и выявленным метастатическим пораженным 1 или 2 сигнальных ЛУ полная подмышечная лимфодиссекция не показана, если пациентки будут получать послеоперационную лучевую терапию и системную адьювантную терапию. Группа экспертов St. Gallen 2019 рассматривала вопросы хирургического стадирования аксиллярной области в некоторых случаях, не соответствующих критериям ACOSOG Z11. Для женщин с опухолями размером >5 см и 1–2 метастатическими ЛУ эксперты одобрили исключение полной аксиллярной лимфодиссекции после БСЛУ при условии, что регионарное облучение, включая подмышечную впадину, планируется как самостоятельный компонент локорегионарного лечения. Эксперты рекомендуют перенесшим органосохраняющую операцию или мастэктомии пациенткам с метастатическими сигнальными ЛУ дополнительную терапию на аксиллярную область, либо полную хирургическую лимфодиссекцию, либо регионарную лучевую терапию (AMAROS). Группа экспертов St. Gallen 2019 заключает, что полная аксиллярная лимфодиссекция после органосохраняющей операции или мастэктомии может быть исключена из хирургической практики у пациенток с 1–2 метастатическими сигнальными ЛУ при условии, что планируется регионарное облучение подмышечной области.

В тех случаях, когда планируется облучение только грудной стенки после мастэктомии, эксперты рекомендуют полную подмышечную лимфодиссекцию

у женщин с метастатическими сигнальными ЛУ. Пожилым пациенткам с I клинической стадией заболевания и опухолями благоприятного биологического подтипа, по мнению экспертов, БСЛУ не требуется.

Неoadьювантная системная терапия нередко проводится пациенткам с клинически пораженными ЛУ. Пациенткам с резидуальным заболеванием, с клинически пораженными ЛУ после НАХТ рекомендуется полная подмышечная лимфодиссекция. Большинство экспертов считают, что у пациенток с исходной стадией N1, получивших НАХТ, которая снизила стадию ЛУ подмышечной области до cN0, необходимо проводить БСЛУ вместо полной подмышечной лимфодиссекции при условии, что 3 и более сигнальных ЛУ были идентифицированы без опухолевых клеток, т. е. оказались урN0. При ограниченном удалении сигнальных ЛУ эксперты усомнились, обеспечивает ли адекватное хирургическое лечение подмышечной области удале-

ние только 1–2 сигнальных ЛУ. Таргетный подход к аксиллярным ЛУ включает клипирование пораженных ЛУ до НАХТ и может позволить избежать полной аксиллярной лимфодиссекции, если таргетное аксиллярное хирургическое вмешательство после НАХТ позволило удалить маркированный сигнальный ЛУ и 2 дополнительных сигнальных ЛУ при условии, что все они оказались отрицательными.

У пациенток с метастатическим поражением ЛУ после НАХТ и БСЛУ операция, как правило, завершается подмышечной лимфодиссекцией. Даже при обнаружении микрометастазов в сигнальных ЛУ после НАХТ рекомендуется проводить полную подмышечную лимфодиссекцию, если не планируется проведение лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока. Пациенткам со стадией cN2 должна выполняться подмышечная лимфодиссекция независимо от ответа на НАХТ и планируемого проведения лучевой терапии на эту зону.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Вопросы онкологии 2017;63(2):267–73. [Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Komyakhov A.V. et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: the experience of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2017;63(2):267–73. (In Russ.)].
2. Семглазов В.В., Криворотко П.В., Семглазов В.Ф. и др. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы: руководство для врачей. Под ред. В.Ф. Семглазова. М.: МК, 2020. 232 с. [Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. et al. International recommendations on breast cancer treatment: Guidelines for doctors. Ed. by V.F. Semiglazov. Moscow: MK, 2020. 232 p. (In Russ.)].
3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Комбинированное использование скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и эхографии в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2013;59(1):52–8. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Combination of scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and ultrasonography in diagnosis of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2013;59(1):52–8. (In Russ.)].
4. Alvarez S., Anorbe E., Alcorta P. et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *Am J Roentgenol* 2006;186(5):1342–8. DOI: 10.2214/AJR.05.0936.
5. Lumachi F., Tregnagli A., Ferretti G. et al. Accuracy of ultrasonography and  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients. A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):933–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.05.007.
6. Mathijssen I.M., Strijdhorst H., Kiestra S.K. et al. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:364–7.
7. Zgajnar J., Hocevar M., Podkrajsek M. et al. Patients with preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes: a distinct subgroup of early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(3):293–9. DOI: 10.1007/s10549-005-9123-6.
8. Buscombe J.R., Holloway B., Roche N. et al. Position of nuclear medicine in the diagnostic work-up of breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(2):109–18.
9. Eberl M.M., Fox C.H., Edge S.B. et al. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *J Am Board Fam Med* 2006;19(2):161–4. DOI: 10.3122/jabfm.19.2.161.
10. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Возможность ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2014;60(2):51–6. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I. et al. Possibilities of SPECT-CT in the diagnosis of tumor lesion of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2014;60(2):51–6. (In Russ.)].
11. Schulz-Wendtland R. Neoadjuvant chemotherapy-monitoring: clinical examination, ultrasound, mammography, MRI, elastography: only one, only few or all? *Eur J Radiol* 2012;81:147–8. DOI: 10.1016/S0720-048X(12)70061-X.

**Вклад авторов**

В.Ф. Семиглазов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь, написание текста рукописи;  
 Е.К. Жильцова: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 П.В. Криворотко: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, консультативная помощь;  
 С.В. Канаев, С.Н. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь;  
 Г.А. Дашян, Т.Т. Табагуа, В.Г. Иванов, К.Ю. Зернов, О.А. Иванова, Е.С. Труфанова, А.А. Бессонов, Л.П. Гиголаева, К.С. Николаев, А.В. Комяхов, А.С. Емельянов, В.В. Семиглазов: сбор данных;  
 П.И. Крживицкий: получение данных маммосцинтиграфии;  
 А.В. Чёрная: получение данных маммографического исследования;  
 Е.А. Бусько: получение данных ультразвукового исследования;  
 А.С. Артемьева: получение и анализ данных патоморфологического исследования.

**Authors' contributions**

V.F. Semiglazov: development of research design, analysis of the data obtained, advisory assistance, article writing;  
 E.K. Zhiltsova: data collecting, analysis of the data obtained, article writing;  
 P.V. Krivorotko: development of research design, data collecting, analysis of the data obtained, advisory assistance;  
 S.V. Kanaev, S.N. Novikov: development of research design, analysis of the data obtained, advisory assistance;  
 G.A. Dashyan, T.T. Tabagua, V.G. Ivanov, K.Yu. Zernov, O.A. Ivanova, E.S. Trufanova, A.A. Bessonov, L.P. Gigolaeva, K.S. Nikolaev, A.V. Komyakhov, A.S. Emelyanov, V.V. Semiglazov: data collecting;  
 P.I. Krzhivitskiy: obtaining mammoscintigraphy data;  
 A.V. Chernaya: obtaining mammography data;  
 E.A. Busko: obtaining ultrasound data;  
 A.S. Artemyeva: obtaining and analysis of pathomorphological research data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>  
 Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>  
 П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>  
 С.В. Канаев / S.V. Kanaev: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>  
 Е.А. Труфанова / E.A. Trufanova: <https://orcid.org/0000-0003-2734-3145>  
 П.И. Крживицкий / P.I. Krzhivitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>  
 А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>  
 Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>  
 А.В. Бессонов / A.V. Bessonov: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7641>  
 В.Г. Иванов / V.G. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4220-4987>  
 Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>  
 О.А. Иванова / O.A. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0001-7722-1117>  
 К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>  
 Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>  
 В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>  
 А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>  
 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>  
 А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>  
 С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Научно-исследовательский институт 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 Oncology Center, Ministry of Health of Russia.

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

**Статья поступила:** 09.01.2020. **Принята к публикации:** 31.03.2020.

**Article submitted:** 09.01.2020. **Accepted for publication:** 31.03.2020.

## Муцинпродуцирующие карциномы молочной железы. Цитологическая диагностика

О.Г. Григорук<sup>1,2</sup>, Т.А. Москвина<sup>1</sup>, Л.М. Базулина<sup>1</sup>, Е.С. Сигитова<sup>1</sup>, А.С. Степанова<sup>1</sup>, В.К. Илинский<sup>1</sup>,  
Т.В. Пономарева<sup>1</sup>, С.Ю. Бахарев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 656038 Барнаул, проспект Ленина, 40

**Контакты:** Ольга Григорьевна Григорук [cytolakod@rambler.ru](mailto:cytolakod@rambler.ru)

**Цель исследования** — оценить возможности цитологической диагностики различных типов муцинпродуцирующих карцином молочной железы.

**Материалы и методы.** Изучены данные цитологического исследования 35 пациенток, при диагностике которых в цитологических препаратах отмечались муцинозные массы. Ретроспективно определены варианты муцинозных карцином, установленных цитологическим методом диагностики.

**Результаты.** «Чистые» муцинозные карциномы разделены на 2 типа: гипоцеллюлярный (А) и гиперцеллюлярный (В) (n = 9 (25,7 %) и 14 (40 %) соответственно). Смешанные карциномы (муцинозная в сочетании с инвазивной неспецифицированной карциномой) отмечены у 12 (34,3 %) женщин. Определены 24 клеточных признака муцинпродуцирующих карцином. Оценены цитологические признаки с использованием многофакторного и дискриминантного анализов.

**Выводы.** Результаты исследования указывают на то, что цитологический метод диагностики высокоэффективен. По данным дискриминантного анализа, частота правильной классификации типов муцинозной карциномы составляет 92–99 %.

**Ключевые слова:** новообразования молочных желез, муцинозные карциномы, смешанные карциномы с муцинозным компонентом, тонкоигольная аспирация, цитологическая диагностика, многофакторный анализ, дискриминантный анализ

**Для цитирования:** Григорук О.Г., Москвина Т.А., Базулина Л.М. и др. Муцинпродуцирующие карциномы молочной железы. Цитологическая диагностика. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):21–31.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-21-31



### Mucin producing carcinomas of the breast. Cytological diagnostics

O.G. Grigoruk<sup>1,2</sup>, T.A. Moskvina<sup>1</sup>, L.M. Bazulina<sup>1</sup>, E.S. Sigitova<sup>1</sup>, A.S. Stepanova<sup>1</sup>, V.K. Ilinskiy<sup>1</sup>,  
T.V. Ponomarev<sup>1</sup>, S. Yu. Bakharev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy tract, Barnaul 656045, Russia;

<sup>2</sup>The Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenin Prospekt, Barnaul 656038, Russia

**The aim of the study** is to estimate potentiality of the cytological diagnostics of different types of mucin producing carcinomas of the breast. **Materials and methods.** Cytological evidences of the investigation of 35 patients with mucinous mass in cytological specimens were studied. Different types of mucinous carcinomas which had been diagnosed by cytological method were identified retrospectively.

**Results.** “Pure” mucous carcinomas were divided into two types: hypocellular (A) and hypercellular (B) (n = 9 (25.7 %) and 14 (40 %), respectively). Mixed carcinomas (mucous carcinoma with invasive no special type carcinoma) were noticed of 12 women (34.3 %). 24 cell characteristics of mucin producing carcinomas were identified. Some cytological characteristics were estimated due to multiple factor analysis and discriminant analysis.

**Conclusions.** Investigation results indicated that cytological technique is a high-quality diagnostic method. The fraction of correct classification of mucous carcinoma types based on discriminant analysis was 92–99 %.

**Key words:** breast neoplasms, mucous carcinoma, mixed carcinoma with mucous component, fine-needle aspiration, cytological diagnostics, multiple factor analysis, discriminant analysis

**For citation:** Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Bazulina L.M. et al. Mucin producing carcinomas of the breast. Cytological diagnostics. Opuhkholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):21–31. (In Russ.).

**Введение**

Муцинпродуцирующие карциномы составляют около 4 % всех карцином молочной железы [1]. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2019) муцинозная (коллоидная, желатинозная, муциноидная, мукоидная) карцинома молочной железы (8480/3) характеризуется инвазивной карциномой, в которой комплексы эпителиальных опухолевых клеток находятся в экстрацеллюлярном муцине. «Чистые» муцинозные карциномы составляют около 2 %, чаще всего встречаются у пожилых женщин, средний возраст пациенток составляет 71 год [2]. Другой вариант муцинпродуцирующей опухоли – цистаденокарцинома, которая в последней классификации ВОЗ выделена в самостоятельную морфологическую форму. Эту исключительно редкую опухоль с относительно благоприятным прогнозом находят у женщин-азиаток постменопаузального возраста [2]. Нередко муцинозная карцинома встречается как компонент (особый подтип) смешанной карциномы.

«Чистая» муцинозная карцинома должна содержать не менее 90 % слизистого компонента; она представлена 2 гистологическими вариантами: гипоцеллюлярным (тип А) и гиперцеллюлярным (тип В). Прогностического различия между типами А и В муцинозной карциномы не выявлено [2]. Различие между этими 2 морфологическими подтипами заключается в характере их роста [3]. Муцинозная карцинома типа А состоит из опухолевых клеток, располагающихся среди обилия внеклеточной слизи и разделенных тонкими фиброзными перегородками, содержащими кровеносные сосуды. Муцинозная карцинома типа В отличается относительно высокой клеточностью и состоит из крупных эпителиальных скоплений или пластов, которые нередко демонстрируют нейроэндокринную дифференцировку [2]. «Чистая» муцинозная карцинома отличается медленным ростом, благоприятным прогнозом, обычно ассоциируется с низким уровнем местных или отдаленных метастазов [4]. Частота метастазирования муцинозных карцином составляет 3–15 % [5, 6]. Прогноз заболевания благоприятный, 10-летняя выживаемость составляет 80–100 % [7]. «Чистые» муцинозные карциномы отличаются более благоприятным прогнозом по сравнению со специфицированными типами карцином молочной железы [8].

«Чистая» муцинозная карцинома относится к люминальному типу А. Для нее характерна положительная реакция с рецепторами эстрогенов и прогестерона, гиперэкспрессия HER2/neu определяется не более чем в 10 % случаев. «Чистая» и смешанная муцинозная карциномы экспрессируют маркер WT1 и GATA3 [2].

На молекулярном уровне муцинозная карцинома типа А отличается транскрипторными изменениями от муцинозной карциномы типа В, в которой выявляются признаки генной экспрессии, подобной таковой

у нейроэндокринной карциномы. В «чистых» муцинозных карциномах отмечается низкий уровень генетической нестабильности по сравнению с неспецифицированной протоковой и дольковой карциномами молочной железы [9]. Этот факт позволяет предположить, что пути канцерогенеза «чистых» муцинозных карцином могут быть особенными. Данная гипотеза подтверждается отсутствием мутаций *PIK3CA* и *AKT1* в муцинозных карциномах, в отличие от высокой частоты мутации *PIK3CA* при других люминальных карциномах молочной железы [2].

Смешанные карциномы некоторые авторы рассматривают как сочетание слизистого компонента с дольковой или неспецифицированной карциномой (как *in situ*, так и инвазивной) [10, 11]. Подобное сочетание видов затрудняет диагностику и приводит к неправильному подбору терапии для пациенток [12]. В научных исследованиях предпринимались попытки подразделять смешанные муцинозные карциномы на группы в зависимости от количества муцинозных масс – с содержанием менее 50 % и от 50 до 90 % муцина [11, 13]. В классификации ВОЗ (2019) смешанная карцинома трактуется как инвазивная неспецифицированная карцинома с особым подтипом в виде муцинозной карциномы, занимающей от 10 до 90 % всей опухоли. При наличии слизистого компонента в объеме менее 10 % рекомендуется указывать в заключении [2].

Смешанная карцинома с муцинозным подтипом имеет менее благоприятный прогноз, чем «чистая» муцинозная карцинома, и обладает большей способностью к метастазированию в лимфатические узлы [2]. По данным E. Marrazzo и соавт. (2020), метастазы в лимфатические узлы находили у 43,4 % пациенток со смешанной муцинозной карциномой, при этом среднее количество метастатических лимфатических узлов незначительно различалось между 2 группами: 2,9 % у пациенток со смешанной муцинозной карциномой и 2,7 % у пациенток с «чистой» муцинозной карциномой [3].

На этапе клинической диагностики муцинозные карциномы могут имитировать доброкачественную опухоль. В большинстве случаев при маммографии наблюдают образование округлой или овальной формы с четкими краями. При ультразвуковом исследовании определяются округлые и овальные образования, изо- или гипоехогенные по сравнению с окружающей подкожно-жировой клетчаткой, с кистозными компонентами [14]. В части наблюдений дифференцировать муцинозную карциному от фибroadеномы и доброкачественной филоидной опухоли возможно только при магнитно-резонансной томографии [15].

В прежней классификации ВОЗ (2012) к муцинозным карциномам был отнесен перстневидноклеточный рак молочной железы, слизистый компонент которого располагается внутриклеточно. В научной литературе

происхождение перстневидноклеточного рака в молочной железе было предметом обсуждения в течение нескольких последних десятилетий. Подавляющее большинство исследователей считали, что в молочной железе перстневидноклеточный рак происходит из инвазивной дольковой карциномы [16]. В настоящее время карциномы с перстневидными клетками без внеклеточного муцина не классифицируются как муцинозные карциномы. Перстневидноклеточная морфология наиболее характерна для инвазивной дольковой карциномы, но также может присутствовать в инвазивной карциноме молочной железы неспецифицированного типа и редко в других специфических гистологических подтипах [2]. Карциномы с перстневидноклеточной дифференцировкой не имеют специфических клинических или молекулярных характеристик. При дифференциальной диагностике важно исключить метастатическую перстневидноклеточную карциному из желудочно-кишечного тракта в молочной железе [2].

В литературе есть редкие сообщения о возможности цитологического метода диагностики муцинпродуцирующих карцином, в том числе с описанием единичных наблюдений успешной цитологической диагностики «чистых» муцинозных карцином [17].

В работе R. Laucirica и соавт. (2011) оценена возможность цитологической диагностики 8061 случая муцинозной карциномы. Авторы сравнили различные методы пробоподготовки препаратов и их окрашивания, влияющие на точность интерпретации. При сопоставлении цитологических результатов с последующим гистологическим заключением достоверной разницы между заключениями цитологов и патологоанатомов не обнаружили. По данным авторов, при муцинозных опухолях метод окрашивания по Гимзе предпочтителен по сравнению с методом Папаниколау [18]. В другой научной работе у 22 пациенток с установленным гистологическим диагнозом 17 смешанных и 5 «чистых» муцинозных карцином проводили оценку клеточного состава цитологических препаратов. Были учтены следующие факторы: количество слизистых масс, характер группировки клеток, размер и контур ядер клеток опухоли, а также наличие или отсутствие ядрышек. Авторы установили, что цитологическая диагностика «чистых» муцинозных карцином возможна в ограниченном количестве случаев; окончательно дифференцировать «чистые» и смешанные муцинозные карциномы, по их данным, невозможно [19].

**Цель настоящего исследования** — оценить возможности цитологической диагностики различных типов муцинпродуцирующих карцином молочной железы.

#### Материалы и методы

Нами проанализированы результаты цитологической диагностики 1693 пациенток с диагнозом карци-

номы молочной железы, обследованных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2017–2019 гг. Из них в 35 (2,1 %) случаях цитологически установлен диагноз муцинпродуцирующей опухоли, результаты сопоставлены с данными канцер-регистра диспансера и гистологическими заключениями. Для диагностики использовали тонкоигольную аспирационную биопсию. Клеточные признаки муцинпродуцирующих карцином изучали при помощи световой микроскопии на препаратах, окрашенных традиционными красителями.

При математико-статистической обработке данных использовали средние значения  $M \pm m$ , где  $m$  — стандартная ошибка среднего (standart error of mean). Доверительный интервал представлял собой диапазон значений, включающий в себя настоящее популяционное значение изучаемых данных (95 % точности).

Оцениваемые клеточные признаки на каждом препарате для статистической обработки вносили в таблицу с использованием программ Microsoft® Office Excel 2010. Наиболее значимые клеточные признаки для постановки цитологического диагноза были установлены с использованием данных таблицы при многофакторном анализе. Процедура, с помощью которой были найдены комплексные факторы, характерные для типа опухоли, проведена с применением программы Statistica Microsoft Windows 10.0 (StatSoft Inc., США).

После определения клеточных признаков разных типов опухоли решалась следующая задача: выяснить, какие признаки разделяют эти опухоли для точной цитологической диагностики. Для этой цели использовали дискриминантный анализ с применением точного критерия Фишера (F-критерий), который наиболее убедителен при данной численности признаков. Информативность признаков оценивали в машинной программе.

#### Результаты и обсуждение

Ретроспективно определены варианты муцинпродуцирующих карцином молочной железы, диагностированных цитологическим методом. «Чистые» муцинозные карциномы разделены на гипоцеллюлярную (тип А) (9 (25,7 %) наблюдений) и гиперцеллюлярную формы (тип В) (14 (40 %) наблюдений). Смешанная карцинома (муцинозная в сочетании с инвазивной неспецифицированной карциномой) установлена у 12 (34,3 %) пациенток.

При обследовании контингента использованы физикальный осмотр, пальпация, ультразвуковое исследование, маммография (у больных старше 40 лет), тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием.

Возрастные особенности: средний возраст пациенток в группе «чистых» карцином типа А составил  $70,33 \pm 9,78$  года, в группе «чистых» карцином типа В —

66,38 ± 13,14 года; в группе смешанной карциномы – 64,50 ± 15,18 года. Отмечены 3 молодые пациентки (30 и 42 лет) с диагностированными типами А и В «чистой» муцинозной карциномы, 1 пациентка 38 лет со смешанной карциномой. Остальные пациентки были менопаузального возраста, от 57 до 98 лет.

При цитологическом исследовании препаратов, определенных нами как «чистая» муцинозная карцинома типа А, основополагающим признаком были обильные слизистые массы, которые составляли большую часть препарата (до 90 %) (табл. 1). Клеточные комплексы состояли из небольшого количества клеток (12–40), были представлены некрупными клетками размером 15–30 мкм; часть клеток «плавали» в муцине.

Клетки опухоли отличались мономорфностью и обильной светлой цитоплазмой, ядрышки визуализировались не во всех ядрах (рис. 1). Микрососуды присутствовали во всех случаях, в 1 (11 %) случае они были многочисленными.

При цитологическом исследовании препаратов, определенных нами как «чистая» муцинозная карцинома типа В, клеточный и муцинозный компоненты были представлены в равных количествах (см. табл. 1). Клеточные элементы располагались преимущественно солидно и в скоплениях. Размер опухолевых клеток сопоставим с размером клеток муцинозной карциномы типа А (рис. 2). Умеренный ядерный полиморфизм наблюдался в большем количестве клеток. Отличительным

**Таблица 1.** Цитологические признаки, характеризующие муцинпродуцирующие карциномы молочной железы

Table 1. Cytological features of mucinous breast carcinomas

Цитологический признак Cytological feature	Частота встречаемости, % Frequency, %		
	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A pure mucinous carcinoma	«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B pure mucinous carcinoma	Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component
Муцинозные массы, составляющие 90 % площади препарата Mucinous mass comprising 90 % of the specimen area	100	–	–
Муцинозные массы, составляющие 50–60 % площади препарата Mucinous mass comprising 50–60 % of the specimen area	–	57	23
Муцинозные массы, составляющие 25–30 % площади препарата Mucinous mass comprising 25–30 % of the specimen area	–	43	60
Муцинозные массы, составляющие 10–15 % площади препарата Mucinous mass comprising 10–15 % of the specimen area	–	–	17
Клеточные комплексы, состоящие из 6–25 клеток Cell complexes consisting of 6–25 cells	22	–	–
Клеточные комплексы, состоящие из 12–40 клеток Cell complexes consisting of 12–40 cells	56	–	–
Клеточные комплексы, состоящие из 60 и более клеток Cell complexes consisting of 60 or more cells	22	–	–
Клеточный компонент многочисленный, клетки располагаются солидно и скоплениями Cell component is numerous, cells are arranged solidly or in assemblies	–	100	100
«Плавающие» в муцине клеточные комплексы Cell complexes “swimming” in mucin	56	79	83
Размер опухолевых клеток 15–30 мкм Tumor cell size 15–30 μm	78	79	–
Размер опухолевых клеток 20–30 мкм Tumor cell size 20–30 μm	–	–	58
Размер опухолевых клеток >30 мкм Tumor cell size >30 μm	22	21	42

Окончание табл. 1  
End of the table 1

Цитологический признак Cytological feature	Частота встречаемости, % Frequency, %		
	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A pure mucinous carcinoma	«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B pure mucinous carcinoma	Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component
Хроматин ядер гомогенный Homogenous nuclear chromatin	100	—	50
Хроматин ядер мелкозернистый, гипохромный Fine hypochromatic nuclear chromatin	—	100	—
Хроматин ядер гиперхромный Hyperchromatic nuclear chromatin	—	—	50
Умеренный ядерный полиморфизм Moderate nuclear polymorphism	22	50	50
Выраженный ядерный полиморфизм Pronounced nuclear polymorphism	—	—	50
Цитоплазма обильная, светлая Abundant light cytoplasm	67	100	100
В цитоплазме отмечаются оксифильные зернистые гранулы Oxyphilic granules in the cytoplasm	—	43	42
Присутствие одиночного ядрышка Presence of a single nucleolus	44	50	75
Присутствие крупного светлого ядрышка Presence of a large light nucleolus	—	—	—
Микрососуды Microvessels	100	89	75
Единичные макрофаги Solitary macrophages	78	7	25
Детритные массы Detrital masses	—	36	25

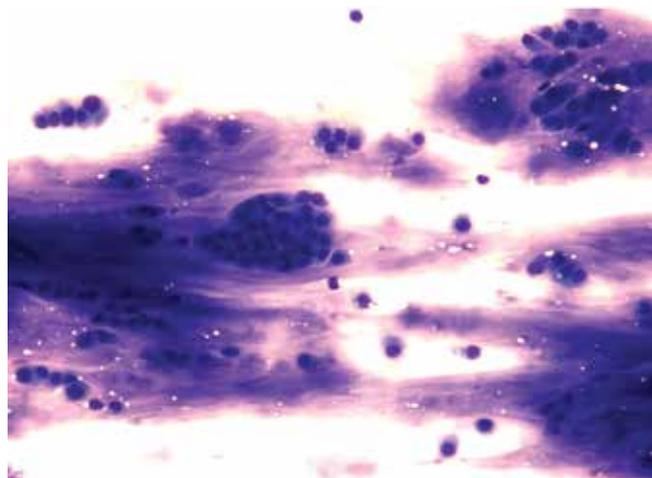


Рис. 1. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы «чистой» муцинозной карциномы типа А. Окрашивание по Паппенгейму, ×200

Fig. 1. Cytological specimen of puncture material from the breast. Cell elements of type A pure mucinous carcinoma. Pappenheim's staining, ×200

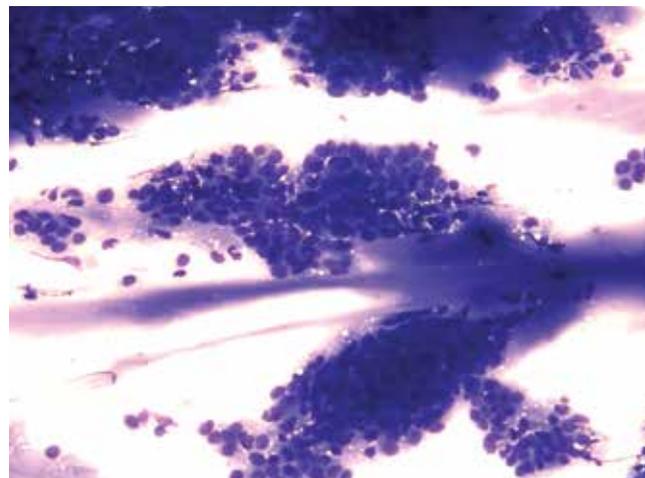
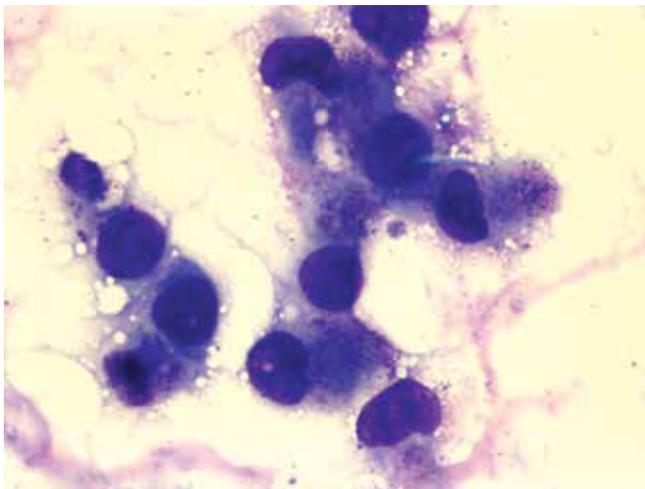


Рис. 2. Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы «чистой» муцинозной карциномы типа В. Окрашивание по Паппенгейму, ×200

Fig. 2. Cytological specimen of puncture material from the breast. Cell elements of type B pure mucinous carcinoma. Pappenheim's staining, ×200

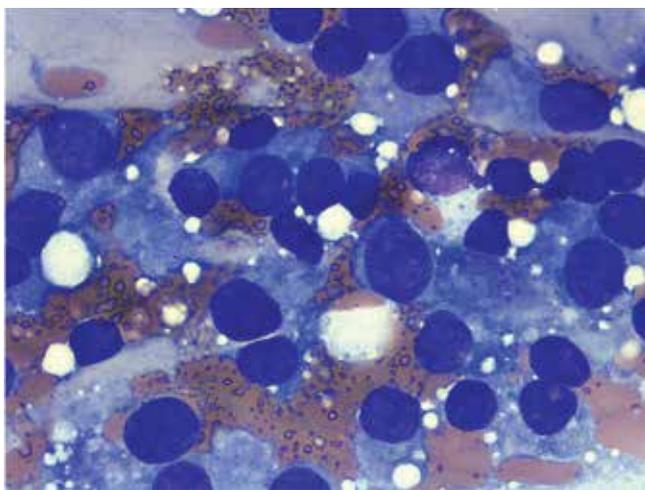
признаком опухолевых клеток в части наблюдений были оксифильные зернистые включения в цитоплазме, которые характерны для нейроэндокринных опухолей (рис. 3). Микрососуды присутствовали в 89 % наблюдений.

Оценивая цитологические препараты смешанной карциномы, мы выделили следующие особенности. В большинстве случаев клеточный состав преобладал над количеством муцинозных масс. Опухолевые клетки располагались в комплексах из большого количества



**Рис. 3.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы «чистой» муцинозной карциномы типа В. Оксифильные гранулы в цитоплазме. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 400$

**Fig. 3.** Cytological specimen of puncture material from the breast. Cell elements of type B pure mucinous carcinoma. Oxyphilic granules in the cytoplasm. Papanicolaou's staining,  $\times 400$



**Рис. 4.** Цитологический препарат пункционного материала из молочной железы. Клеточные элементы карциномы неспецифицированного типа с муцинозным компонентом. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 400$

**Fig. 4.** Cytological specimen of puncture material from the breast. Cell elements of non-specific type with mucinous component. Papanicolaou's staining,  $\times 400$

клеток и солидно. Клетки опухоли в 42 % наблюдений были крупнее ( $>30$  мкм), чем в «чистых» муцинозных карциномах, отличались умеренным и выраженным ядерным полиморфизмом (рис. 4). Микрососуды присутствовали в 75 % наблюдений.

Для выделения наиболее информативных клеточных признаков в 3 группах муцинпродуцирующих карцином молочной железы, представленных в табл. 2, использовали многофакторный анализ. Клеточные признаки, которые определяли значимые факторы для диагностики «чистой» муцинозной карциномы типа А, были следующими: муцинозные массы, составляющие 90 % препарата, — с факторным весом 0,96; клеточные комплексы, состоящие из небольшого числа опухолевых клеток (6–25), — с факторным весом 0,64; относительно небольшой размер клеток опухоли (15–30 мкм) — с факторным весом 0,48. Для «чистой» муцинозной карциномы типа В наиболее значимыми признаками по факторам были признаки присутствия муцинозных масс, составляющие 50–60 % препарата, — с факторным весом 0,96; присутствие оксифильных зернистых гранул в цитоплазме опухолевых клеток — с факторным весом 0,86; расположение клеток опухоли солидно и скоплениями — с факторным весом 0,66. Для смешанных карцином с муцинозным компонентом самым значимым признаком является выраженный ядерный полиморфизм клеток опухоли — с факторным весом 0,96; муцинозные массы, составляющие 25–30 % препарата, — с факторным весом 0,64; размер опухолевых клеток  $>30$  мкм — с факторным весом 0,81 (на 2-м этапе многофакторного анализа).

Отличительные признаки в группах «чистых» муцинозных карцином типа А и В и смешанной муцинозной карциномы определены с использованием дискриминантного анализа. Исходя из данных табл. 3, клеточные признаки «муцинозные массы, составляющие 90 % площади препарата», «присутствие микрососудов» и «выраженный ядерный полиморфизм» наиболее информативны. Высокое значение F-критерия этих признаков (22,86; 20,86 и 17,59) определяет статистически достоверные различия между клеточным составом в данных группах пациенток. Остальные описанные нами клеточные признаки при дифференцировании данных опухолей малозначимы. Оценка информативности дискриминантного анализа показала, что частота правильной классификации типов муцинозной карциномы составляет 92–99 %.

Было установлено, что 2 пациентки из группы «чистых» муцинозных карцином типа А в связи с сопутствующими заболеваниями хирургического лечения не проходили. У остальных пациенток по операционному материалу диагностирована муцинозная карцинома; в 1 случае — инвазивная неспецифицированная карцинома с выраженным миксоматозом стромы. Все пациентки этой группы живы, метастазов нет.

**Таблица 2.** Распределение цитологических признаков (вариантов) «чистой» муцинозной карциномы типов А и В, а также смешанной карциномы с муцинозным компонентом по факторам при проведении многофакторного анализа

**Table 2.** Distribution of cytological features (variants) of types A and B pure mucinous carcinomas as well as mixed carcinoma with mucinous component per factors in multifactorial analysis

Цитологический признак (вариант) Cytological feature (variant)	Факторный вес цитологического признака (варианта) Factorial weight of cytological feature (variant)								
	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A pure mucinous carcinoma			«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B pure mucinous carcinoma			Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component		
	Фактор Factor								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Муцинозные массы, составляющие 90 % площади препарата Mucinous mass comprising 90 % of the specimen area	0,96	—	—	—	—	—	—	—	—
Муцинозные массы, составляющие 50–60 % площади препарата Mucinous mass comprising 50–60 % of the specimen area	—	—	—	0,96	—	—	—	—	—
Муцинозные массы, составляющие 25–30 % площади препарата Mucinous mass comprising 25–30 % of the specimen area	—	—	—	—	—	—	0,64	—	—
Муцинозные массы, составляющие 10–15 % площади препарата Mucinous mass comprising 10–15 % of the specimen area	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Клеточные комплексы, состоящие из 6–25 клеток Cell complexes consisting of 6–25 cells	0,64	—	—	—	—	—	—	—	—
Клеточные комплексы, состоящие из 12–40 клеток Cell complexes consisting of 12–40 cells	—	0,86	—	—	—	—	—	—	—
Клеточные комплексы, состоящие из 60 и более клеток Cell complexes consisting of 60 or more cells	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Клеточный компонент многочисленный, клетки располагаются солидно и скоплениями Cell component is numerous, cells are arranged solidly or in assemblies	—	—	—	0,66	—	—	—	0,64	—
«Плавающие» в муцине клеточные комплексы Cell complexes “swimming” in mucin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Размер опухолевых клеток 15–30 мкм Tumor cell size 15–30 μm	0,48	—	—	—	—	—	—	—	—
Размер опухолевых клеток 20–30 мкм Tumor cell size 20–30 μm	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Размер опухолевых клеток >30 мкм Tumor cell size >30 μm	—	—	—	—	—	—	—	0,81	—
Хроматин ядер гомогенный Homogenous nuclear chromatin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Хроматин ядер мелкозернистый, гипохромный Fine hypochromatic nuclear chromatin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Хроматин ядер гиперхромный Hyperchromatic nuclear chromatin	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Умеренный ядерный полиморфизм Moderate nuclear polymorphism	—	—	—	—	—	0,48	—	—	—

Окончание табл. 2  
End of the table 2

Цитологический признак (вариант) Cytological feature (variant)	Факторный вес цитологического признака (варианта) Factorial weight of cytological feature (variant)								
	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A pure mucinous carcinoma			«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B pure mucinous carcinoma			Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component		
	Фактор Factor								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Выраженный ядерный полиморфизм Pronounced nuclear polymorphism	–	–	–	–	–	–	0,96	–	–
Цитоплазма обильная, светлая Abundant light cytoplasm	–	–	–	–	–	–	–	–	–
В цитоплазме отмечаются оксифильные зернистые гранулы Oxyphilic granules in the cytoplasm	–	–	–	0,86	–	–	–	0,86	–
Присутствие одиночного ядрышка Presence of a single nucleolus	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Присутствие крупного светлого ядрышка Presence of a large light nucleolus	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Микрососуды Microvessels	–	0,64	–	–	0,66	–	–	–	0,48
Единичные макрофаги Solitary macrophages	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Детритные массы Detrital masses	–	–	–	–	–	–	–	–	–

**Примечание.** Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (ячейки с прочерком).

*Note.* Features are presented in the order of decreasing frequency (significance) per the authors' data. Values with insignificant factorial weights are not listed (cells with a dash).

Одна пациентка из группы «чистых» муцинозных карцином типа В от оперативного лечения отказалась. У 8 (61,5 %) женщин по гистологическому материалу диагностирована муцинозная карцинома. В 5 (38,5 %) наблюдениях диагностирована инвазивная неспецифицированная карцинома, причем в 3 случаях был дополнительно отмечен муцинозный компонент. Метастазы в регионарные лимфатические узлы на этапе установления диагноза возникли у 2 (14,3 %) пациенток данной группы (табл. 4). Одна из них, пролеченная 9 годами ранее, умерла.

При цитологическом исследовании материала пациенток 3-й группы была определена карцинома с указанием наличия муцинозных масс. Муцинозный компонент составлял 10–50 % площади цитологического препарата (см. табл. 1). Гистологическое исследование операционного материала этих пациенток установи-

ло инвазивную неспецифицированную карциному, в 7 (58,3 %) случаях – с описанием муцинозного компонента. В тех случаях, когда цитологический препарат содержал небольшое количество муцина (10–25 % площади препарата), в параллельном гистологическом заключении муцинозный компонент не был указан. Метастазы в лимфатические узлы развились у 3 (25 %) пациенток этой группы. У 1 пациентки, перенесшей мастэктомию по поводу муцинозной карциномы, через 9 лет в послеоперационном рубце гистологически диагностирован рост инвазивной карциномы с муцинозным компонентом, метастазы наблюдались через 8 и 9 лет. Впоследствии пациентка умерла.

Иммуногистохимическое исследование муцинпродуцирующих карцином молочной железы, как правило, демонстрировало высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, только в 2 случаях

**Таблица 3.** Значение F-критерия дискриминантных функций для построения классификации муцинпродуцирующих опухолей молочной железы  
**Table 3.** F-criterion of discriminant functions for development of a classification of mucinous breast tumors

Цитологический признак (переменная) Cytological feature (variable)	Значение F-критерия* F-criterion*	p
Муцинозные массы, составляющие 90 % площади препарата Mucinous mass comprising 90 % of the specimen area	22,86	0,000011
Размер опухолевых клеток 15–30 мкм Tumor cell size 15–30 μm	10,37	0,000868
Выраженный ядерный полиморфизм Pronounced nuclear polymorphism	17,59	0,000049
Цитоплазма обильная, светлая Abundant light cytoplasm	3,98	0,048170
Оксифильные зернистые гранулы в цитоплазме Oxyphilic granules in the cytoplasm	11,37	0,000972
Микрососуды Microvessels	20,86	0,000011

\*F-критерий предназначен для проверки гипотезы однородности дисперсий в 2 нормально распределенных совокупностях.  
\*F-criterion is used to check the hypothesis of dispersion homogeneity in 2 normally distributed populations.

**Таблица 4.** Некоторые сравнительные характеристики пациенток с «чистыми» муцинозными карциномами типов А, В и смешанными карциномами с муцинозным компонентом  
**Table 4.** Some comparative characteristics of patients with types A and B pure mucinous carcinomas and mixed carcinomas with mucinous component

Оцениваемый признак Evaluated characteristic	«Чистая» муцинозная карцинома типа А Type A mucinous carcinoma	«Чистая» муцинозная карцинома типа В Type B mucinous carcinoma	Смешанная карцинома с муцинозным компонентом Mixed carcinoma with mucinous component
Число пациенток Number of patients	9	14	12
Возраст на момент постановки диагноза (M ± m), лет Age at diagnosis (M ± m), years	70,33 ± 9,78	66,38 ± 13,14	64,50 ± 15,18
Доля пациенток в возрасте 80 лет и старше, % Percentage of patients older than 80 years, %	22,2	14,3	16,7
Доля пациенток в возрасте 30–42 лет, % Percentage of patients aged 30–42 years, %	11,1	7,1	8,3
Иммуногистохимическая реакция на рецепторы эстрогенов, среднее значение (M ± m) Immunohistochemical reaction for estrogen receptors, mean (M ± m)	7,73 ± 0,37	7,80 ± 0,40	7,73 ± 0,45
Иммуногистохимическая реакция на рецепторы прогестерона, среднее значение (M ± m) Immunohistochemical reaction for progesterone receptors, mean (M ± m)	6,80 ± 0,75	6,90 ± 1,03	5,36 ± 2,84
Иммуногистохимическая реакция на HER2/neu Immunohistochemical reaction for HER2/neu	0	0	3+ (2,9 %)
Показатель пролиферативного индекса Ki-67, среднее значение (M ± m) Ki-67 proliferative index (M ± m)	12,80 ± 8,11	16,40 ± 9,23	26,82 ± 19,45
Метастазирование в лимфатические узлы, % Lymph node metastases, %	0	14,3	25,0

смешанных карцином с муцинозным компонентом реакция на рецепторы прогестерона отсутствовала. Иммуногистохимическая реакция на HER2/neu в 97,1 % наблюдений была отрицательная; в 1 (2,9 %) наблюдении смешанной муцинозной карциномы реакция соответствовала 3+. Проллиферативный индекс Ki-67 в «чистых» муцинозных карциномах типа А был ниже, чем в карциномах типа В и смешанных карциномах (см. табл. 4).

### Выводы

По нашим данным, «чистые» муцинозные карциномы составляют 1,4 % всех карцином молочных желез; с учетом смешанной карциномы с муцинозным компонентом – 2,1 %. При цитологической диагностике во всех случаях верифицирован злокачественный характер опухоли, правильно определен муцинозный компонент. Цитологические признаки «чистых» муци-

нозных карцином типов А и В достаточно специфичны и позволяют различать их между собой, а также дифференцировать их со смешанными формами муцинозных карцином. Наиболее значимы различия в объеме муцинозного компонента, размере опухолевых клеток и характере образований клеточных комплексов. По результатам дискриминантного анализа частота правильной классификации типов муцинозной карциномы составляет 92–99 %. При смешанной карциноме муцинозный компонент в цитологических препаратах занимал от 10 до 50 % площади препарата.

Недостатком метода является ограниченная возможность использования иммуногистохимических прогностических маркеров. Учитывая различия в прогнозе, на этапе дооперационной диагностики важно дифференцировать «чистые» муцинозные карциномы и смешанные карциномы, так как это имеет решающее значение для выбора стратегий лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anderson W.F., Chu K.C., Chang S., Sherman M.E. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004;13:1128–35.
- Breast tumours. Ed. by WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5<sup>th</sup> edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019. P. 303.
- Marrazzo E., Frusone F., Milana F. et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary. *Breast* 2020;49:87–92. DOI: 10.1016/j.breast.2019.11.002.
- Lannigan A.K., Going J.J., Weiler-Mithoff E., Cookeet T.G. Mucinous breast carcinoma. *Breast* 2002;11:359–61.
- Григорук О.Г., Михеева Н.А., Лазарев А.Ф. Слизистый рак молочной железы: клинические и цитологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(4):32–6. [Grigoruk O.G., Mikheeva N.A., Lazarev A.F. Mucinous breast carcinoma: clinical and cytological features, management and outcome. *Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2011;(4):32–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-32-36.
- Ranade A., Batra R., Sandhu G. et al. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. *J Clin Pathol* 2010;63:1043–7. DOI: 10.1136/jcp.2010.082495.
- Высоцкая И.И., Ермилова В.Д., Летягин В.П. Клинические и морфологические особенности редких гистологических типов рака молочной железы. М., 2011. 142 с. [Vysotskaya I.I., Ermilova V.D., Letyagin V.P. Clinical and morphoprogностic features of rare histological types of breast cancer. Moscow, 2011. 142 p. (In Russ.)].
- Di Saverio S., Gutierrez J., Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Canc Res Treat* 2008;111:541–7.
- Lacroix-Triki M., Suarez P.H., MacKay A. et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol* 2010;222:282–98.
- Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А., Славнова Е.Н., Митина Л.А. Особенности диагностики слизистого рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2014;(4):48–52. [Sari-bekyan E.K., Rasskazova E.A., Slavnova E.N., Mitina L.A. Diagnosis of mucinous breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2014;(4):48–52. (In Russ.)].
- Hanagiri T., Ono K., Baba T. et al. Clinicopathologic characteristics of mucinous carcinoma of the breast. *Int Surg* 2010;95:126–9.
- Демяшкин Г.А., Пастухова Д.А., Сердюк И.А., Сидорин А.В. Муцинозная карцинома молочной железы: иммунофенотипическая характеристика. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины* 2017;(2):40–5. [Demyashkin G.A., Pastukhova D.A., Serdyuk I.A., Sidorin A.V. Mucinous carcinoma of the breast: immunophenotypic characteristics. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Practical Medicine* 2017;(2):40–5. (In Russ.)].
- Lei L., Yu X., Chen B. et al. Clinicopathological characteristics of mucinous breast cancer: a retrospective analysis of a 10-year study. *PLoS One* 2016;27;11(5):e0155132. DOI: 10.1371/journal.pone.0155132.
- Liu H., Tan H., Cheng Y. et al. Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors. *Eur J Radiol* 2011;80(3):706–12. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.06.008.
- Bitencourt A.G.V., Graziano L., Osório C.A.B.T. et al. MRI features of mucinous cancer of the breast: correlation with pathologic findings and other imaging methods. *Am J Roentgenol* 2016;206:238–46.
- Ohashi R., Hayama A., Matsubara M. et al. Fine needle aspiration cytology of signet ring cells in breast carcinoma: a cytohistological study of 11 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(6):6414–22.
- Anvikar A.R., Momin Y.A., Sulhyan K.R. Cytomorphological study of mucinous carcinoma of breast – a case report. *Wjpmr* 2017;3(7):194–6.
- Laucirica R., Bentz J.S., Khalbuss W.E. et al. Performance characteristics of mucinous (colloid) carcinoma of the breast in fine-needle aspirates. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1533–8. DOI: 10.5858/arpa.2010-0652-CP).
- Cyrta J., Andreuolo F., Azoulay S. et al. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: fine needle aspiration cytology findings and review of the literature. *Cytopathology* 2013;24(6):377–84. DOI: 10.1111/cyt.12016.

**Вклад авторов**

О.Г. Григорук: инициатива разработки темы, работа с канцер-регистром, определение соответствия опухоли типу муцинпродуцирующих карцином по цитологическим признакам, написание текста статьи, таблицы;

Т.А. Москвина: определение соответствия опухоли типу муцинпродуцирующих карцином по цитологическим признакам, информационный обзор литературы по данной теме, оформление списка литературы;

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

Е.С. Сигитова: подбор препаратов для исследования, редактирование текста;

А.С. Степанова: подбор препаратов для исследования, изготовление микрофотографий (30 снимков);

В.К. Илинский: информационный обзор литературы по данной теме, редактирование текста;

Т.В. Пономарева: работа с канцер-регистром и медицинскими картами;

С.Ю. Бахарев: уточнение информации результатов гистологического и иммуногистохимического исследования изучаемых пациенток.

**Authors' contributions**

O.G. Grigoruk: project proposal, work with the cancer registry, determination of mucinous carcinomas per cytological features, article writing, tables;

T.A. Moskvina: determination of mucinous carcinomas per cytological features, informational literature review, references;

L.M. Bazulina: selection of specimens for examination, literature translation into Russian, abstracts in Russian and English;

E.S. Sigitova: selection of specimens for examination, manuscript editing;

A.S. Stepanova: selection of specimens for examination, preparation of microphotographs (30 photos);

V.K. Ilinskiy: informational literature review, manuscript editing;

T.V. Ponomareva: work with the cancer registry and medical records;

S.Yu. Bakharev: checking the results of histological and immunohistological examinations of the patients.

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of The Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia.

## Место ингибиторов CDK4/6 в реальной клинической практике у пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: взгляд онкологов Москвы

Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, М.А. Мухина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

<sup>2</sup>ООО «Пфайзер Инновации»; Россия, 123112 Москва, Пресненская набережная, 10

**Контакты:** Людмила Григорьевна Жукова l.zhukova@mknc.ru

Применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эндокринотерапией (ингибиторами ароматазы и фулвестрантом) позволило кардинально изменить наше представление о возможностях терапии гормоноположительного HER2-отрицательного распространенного рака молочной железы и определить линейность назначения препаратов для данной группы пациенток. Результаты рандомизированных клинических исследований и накопленный за 5 лет международный опыт применения ингибиторов CDK4/6 в реальной клинической практике доказывают, что использование комбинированной терапии с препаратами этого класса позволяет достигнуть значимых результатов лечения и продлить жизнь пациенток именно при назначении в 1-й и 2-й линиях лечения. В данной работе мы представляем результаты опроса, проведенного в июле–октябре 2019 г., в котором 48 онкологам Москвы предлагалось выбрать наиболее подходящие, на их взгляд, клинические характеристики пациенток и молекулярно-биологические особенности гормоноположительного HER2-отрицательного распространенного рака молочной железы, при которых применение комбинированной терапии с ингибиторами CDK4/6 даст наибольшую пользу.

**Ключевые слова:** ингибиторы CDK4/6, гормоноположительный HER2-отрицательный распространенный рак молочной железы

**Для цитирования:** Жукова Л.Г., Мухина М.А. Место ингибиторов CDK4/6 в реальной клинической практике у пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: взгляд онкологов Москвы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):32–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-32-36



### The place of CDK4/6 inhibitors in real clinical practice for patients with hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer: opinion of Moscow's oncologists

L.G. Zhukova<sup>1</sup>, M.A. Mukhina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department;  
86 Entuziastov Highway, Moscow 111123, Russia;

<sup>2</sup>Pfizer Innovations; 10 Presnenskaya Embankment, Moscow 123112, Russia

The use of CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy (aromatase inhibitors and fulvestrant) allowed us to radically change our understanding of opportunities in the treatment of hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer and determine optimal therapy sequencing. The results of randomized clinical trials and over 5-years accumulated international experience in the use of CDK4/6 inhibitors in real clinical practice prove that the use of combinations with CDK4/6 inhibitors can achieve significant efficacy results and increase the survival rates when prescribed in 1 and 2 lines of treatment.

In this paper, we present the results of a survey conducted in July–October 2019 among 48 oncologists in Moscow, that were asked to choose, in their opinion, the most preferable patient's profile and molecular and biological features of hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer, in which the use of combination therapy with CDK4/6 inhibitors will provide the greatest benefit.

**Key words:** CDK4/6 inhibitors, hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer

**For citation:** Zhukova L.G., Mukhina M.A. The place of CDK4/6 inhibitors in real clinical practice for patients with hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer: opinion of Moscow's oncologists. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):32–6. (In Russ.).

**Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в Российской Федерации. Так, по данным официальной российской статистики, на конец 2019 г. РМЖ являлся лидером по формированию основного объема контингента больных со злокачественными новообразованиями молочной железы, находящихся под наблюдением (18,3 %), с распространенностью 489,6 случая на 100 тыс. человек [1]. Только в Московском регионе, по данным за 2019 г., было вновь выявлено 7003 новых случая РМЖ, из которых 13 % пришлось на распространенные формы заболевания (III–IV стадии) [2].

Вот уже прошло более 3 лет с тех пор, как в арсенале российских онкологов для терапии гормоноположительного распространенного рака молочной железы (ГР<sup>+</sup> рРМЖ) появились препараты нового класса – ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 (cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6). Применение CDK4/6-ингибиторов в комбинации с эндокринотерапией (ингибиторами ароматазы и фулвестрантом) позволило кардинально изменить наше представление о возможностях терапии гормоноположительного HER2-отрицательного распространенного рака молочной железы (ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ), определить линейность назначения препаратов для лечения данной категории больных.

Для достижения оптимальных результатов лечения неоспоримо важная роль в ежедневной практике врача-онколога, особенно с небольшим клиническим опытом применения нового препарата (или без такового опыта), отведена пониманию реальных схем лечения, профилей пациентов, эффективности и безопасности внедряемых методов терапии. Изучение клинических и демографических характеристик пациентов, линий терапии и особенностей мониторинга нежелательных явлений в реальной клинической практике может дать представление о закономерностях течения заболевания и отражает опыт применения препарата с новым механизмом действия в условиях, отличных от рандомизированных клинических исследований.

На протяжении длительного периода времени принципы терапии ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ оставались неизменными, как и эффективность проводимого лечения.

В 2015 г. на основании результатов клинического исследования II фазы PALOMA-1 U.S. Food and Drug Administration присвоило палбоциклибу, первому препарату класса ингибиторов CDK4/6, статус принципиально нового лекарственного средства с приоритетным рассмотрением заявки на регистрацию для лечения женщин с диагнозом ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ в комбинации с гормонотерапией [3]. Позднее были одобрены еще 2 препарата этого класса: рибоциклиб и абемацик-

либ [4, 5]. Появление препаратов класса ингибиторов CDK4/6 изменило парадигму лечения ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ благодаря значительному увеличению как показателей непосредственной эффективности во всех исследуемых подгруппах пациенток, так и продолжительности жизни больных на фоне сохранения ее высокого качества [6–8]. На сегодняшний день «золотым стандартом» терапии ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ в 1-й и 2-й линиях лечения признается комбинация ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов ароматазы и фулвестранта.

Спустя год после одобрения палбоциклиба в США J. K. Kish и соавт. было проведено ретроспективное исследование по оценке данных реальной клинической практики применения этого ингибитора CDK4/6 в течение 12 мес, в котором были проанализированы данные 763 пациенток с диагнозом рРМЖ [9]. Средний возраст пациенток на этапе начала приема палбоциклиба составил 64 года с преобладающим функциональным статусом по шкале ECOG не более 1 балла. В 1-й линии лечения комбинацию палбоциклиба и летрозолола получили 39,5 % больных, во 2-й линии – 15,7 %, в 3-й линии – 13,1 %, в 4-й и последующих линиях – 31,7 %. Возраст и ECOG-статус пациенток были сопоставимы с таковыми в регистрационном исследовании PALOMA-2 (медиана возраста – 62 года).

Сопоставимые с данными J. K. Kish и соавт. результаты были получены в другом ретроспективном анализе реальной клинической практики, проведенном в США, с участием 411 женщин, которые получали палбоциклиб в комбинации с гормонотерапией в период с февраля 2015 г. по декабрь 2017 г. [10]. Следует отметить, что в этот анализ вошли результаты терапии более молодой, чем в регистрационных исследованиях (PALOMA-2, -3), группы больных – средний возраст пациенток составил 53,5 года. Также проанализированная популяция характеризовалась наличием у пациенток большого числа сопутствующих заболеваний и включением в анализ пациенток со статусом 2–3 балла по шкале ECOG. По результатам анализа, представленного L. Varella и соавт., комбинацию гормонотерапии с палбоциклибом в 1-й линии лечения ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ получили 35,8 % пациенток, во 2-й линии – 26 %, в 3-й линии – 12,9 %, в 4-й и последующих линиях – 25,3 %. Совокупность изложенных факторов, как связывают авторы исследования, отразилась на длительности выживаемости без прогрессирования: 15,1 мес в сравнении с 24,6 мес в исследовании PALOMA-2 при назначении в 1-й линии и 4,2 мес при использовании данной комбинации в 3-й и последующих линиях лечения.

На территории Российской Федерации первый ингибитор CDK4/6 палбоциклиб был зарегистрирован через 1,5 года после одобрения U.S. Food and Drug Administration, но история начала его применения оказалась схожа с реальной клинической практикой

наших американских коллег. Широкое применение в нашей стране препараты класса ингибиторов CDK4/6 получили только с начала 2019 г.

**Целью** настоящего **опроса** было определить наиболее подходящие, по мнению онкологов Москвы, клинические характеристики пациенток и молекулярно-биологические особенности ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ, при которых применение комбинированной терапии с ингибиторами CDK4/6 даст наибольшую пользу.

### Материалы и методы

Для оценки первого впечатления от использования ингибиторов CDK4/6 и понимания, какое место, по мнению наших онкологов, препараты этой группы занимают в повседневной практике, а также того, как меняются привычные подходы к лечению люминального РМЖ, был проведен опрос врачей-химиотерапевтов г. Москвы в период с июля по октябрь 2019 г.

Вопросы были сформулированы таким образом, чтобы оценить, при каких характеристиках пациентки и параметрах опухоли или течения болезни онкологи готовы выбрать химиотерапию, или ингибитор ароматазы, или фулвестрант, или комбинацию ингибитора CDK4/6 с гормонотерапией как вариант 1-й линии терапии, а также химиотерапию, или ингибитор ароматазы, или фулвестрант, или комбинацию ингибитора CDK4/6 с гормонотерапией, или комбинацию эверолимуса с гормонотерапией во 2-й линии лечения.

Были предложены следующие критерии оценки:

- общее состояние (статус по шкале ECOG 0–1 или >2 баллов);
- менструальный статус (пре-/перименопауза либо постменопауза или при любом статусе менструальной функции);
- подтип опухоли (люминальный А или В);
- характер метастазирования (висцеральные метастазы с поражением печени и без такового, костные метастазы, смешанный характер метастазирования), наличие признаков нарушения функций внутренних органов;
- наличие предшествующей химио- или гормонотерапии по поводу метастатической болезни, скорость прогрессирования после адъювантной гормонотерапии (ранний или поздний рецидив).

### Результаты и обсуждение

Полученные результаты были сопоставлены с уже опубликованными вышеупомянутыми данными реальной клинической практики применения ингибиторов CDK4/6. Так, доля практикующих врачей-клиницистов, для которых комбинированная терапия с ингибиторами CDK4/6 являлась предпочтительной опцией 1-й линии лечения ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ во всех подгруппах пациенток, за исключением больных в состоянии висцерального криза, оказалась очень близка

к доле пациенток в США, получивших комбинацию палбоциклиба и летрозолола в 1-й линии терапии в исследованиях J. Kish и соавт. (35,0 и 39,5 % соответственно) и L. Varella и соавт. (35,0 и 35,8 % соответственно).

В нашем анализе сохраненный функциональный статус пациентки ( $\leq 1$  балла по шкале ECOG) также играл важную роль, что совпадает с данными, полученными в упомянутых зарубежных анализах. При назначении комбинации ингибиторов CDK4/6 с гормонотерапией врачи отдают предпочтение пациенткам со статусом ECOG  $\leq 1$  (до 88 % – по данным части зарубежных публикаций и 96 % – по мнению онкологов Москвы). Вместе с тем важно подчеркнуть различия между реальными пациентками и пациентками в клинических исследованиях. Так, к примеру, в исследовании L. Varella и соавт. [10] группа с функциональным статусом ECOG  $\geq 2$  была значимо представлена, что совпадает с реальной обсуждаемой популяцией (16,7 % в целом и 19,2 % у пациенток, получивших комбинацию фулвестранта и палбоциклиба), тогда как в рандомизированных клинических исследованиях эта группа представлена недостаточно.

По данным реальной клинической практики американских онкологов, в исследовании J. Kish и соавт., как и в исследовании L. Varella и соавт., предпочтительный выбор в назначении палбоциклиба и летрозолола был отдан пациенткам с *de novo* ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ. Московские химиотерапевты также выделили эту категорию больных (48 %). Кроме того, 60 % врачей отдали предпочтение пациенткам группы позднего рецидива после проведения адъювантной терапии.

Из других обсуждаемых клинических критериев назначения комбинации ингибиторов CDK4/6 с гормонотерапией внимание было акцентировано на люминальном В подтипе опухоли, который характеризуется более неблагоприятным прогнозом и неожиданным течением заболевания, и 75 % врачей посчитали его серьезным обоснованием для назначения упомянутой комбинации. Кроме того, 81 % опрошенных врачей оценили наличие висцеральных метастазов без поражения печени как предпочтительный критерий назначения упомянутой комбинации.

Обсуждая профиль пациентки, подходящей для терапии ингибиторами CDK4/6 во 2-й линии лечения по поводу рРМЖ, московские онкологи снова выделили сохраненный функциональный статус ( $\leq 1$  балла по шкале ECOG), люминальный В подтип опухоли (54 % опрошенных), наличие висцеральных метастазов (58 %) и наличие предшествующей химиотерапии (65 %).

Таким образом, общее первичное «международное впечатление» клиницистов касательно профиля пациентки с ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ, наиболее подходящей для лечения комбинацией ингибиторов CDK4/6 в сочетании с гормонотерапией в 1-й или 2-й линиях, оказалось очень схожим и включало следующие критерии:

- статус по шкале ECOG – 0–1 балл;
- люминальный В подтип опухоли;
- висцеральные метастазы;
- *de novo* ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ;
- поздний рецидив на фоне адъювантной терапии;
- предшествующая химиотерапия по поводу распространенного заболевания.

Выбранные клинические и биологические критерии в подавляющем большинстве характеризуют пациенток с сохранным соматическим статусом, но с дальнейшим неблагоприятным прогнозом заболевания, и у которых, как мы уже понимаем теперь, возможно не только увеличить показатели выживаемости без прогрессирования с быстрым достижением объективного эффекта, сохранением качества жизни и купированием болевого синдрома, но и существенно продлить продолжительность жизни, далеко перешагнув медиану 42 мес.

В исследовании J. Kish и соавт. особого внимания заслуживает то, что за оцененный однолетний период наблюдались изменения в распределении числа больных между линиями терапии. Наибольшее изменение доли пациенток, получавших комбинированную терапию палбоциклибом в сочетании с летрозолом, произошло на 4-й и последующих линиях лечения, снизившись с 40,6 % (февраль – март 2015 г.) до 24,3 % (декабрь 2015 г. – январь 2016 г.). Это снижение соответствовало увеличению доли больных, получавших палбоциклиб + летрозол в более ранних линиях лечения: в 3-й линии (с 7,8 до 20 %), во 2-й линии (с 15,6 до 18,3 %) и в 1-й линии (с 35,9 до 37,4 %). В результате среди пациенток, на момент окончания исследования продолжавших лечение (а таких оказалось 78,8 %

от числа всех включенных в анализ), почти у половины (48,8 %) вариантом продолжающейся терапии была именно комбинация палбоциклиба и летрозолола.

Примечательно, что и наши онкологи максимальную пользу от назначения больным люминальным HER2<sup>-</sup> РМЖ ингибиторов CDK4/6 с гормонотерапией ожидают именно в 1-й линии (так ответили 98 % опрошенных). Предпочтительным с точки зрения возможности достижения максимальной клинической пользы назначение данной комбинации во 2-й линии видят 56 % опрошенных врачей, но есть и незначительная доля (19 %) тех, кто считает, что применение ингибиторов CDK4/6 максимальную пользу продемонстрирует в 3-й и последующих линиях лечения.

### Выводы

В заключение хочется еще раз напомнить, что результаты рандомизированных исследований [11, 12] и накопленный за 5 лет международный опыт применения ингибиторов CDK4/6 доказывают, что использование комбинации с ингибиторами CDK4/6 позволяет достигнуть значимых результатов лечения и продлить жизнь пациенток только при назначении в 1-й и 2-й линиях терапии, что уже нашло отражение в международных (NCCN, ESMO) и российских (RUSSCO, АОР) клинических рекомендациях.

Хочется надеяться, что время и накапливаемый собственный опыт применения ингибиторов CDK4/6 позволят нам использовать современные режимы терапии рационально, а это, в свою очередь, даст возможность помогать нашим пациенткам с ГР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> рРМЖ с максимальной пользой.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. [The state of oncological care in Russia in 2019. Eds. A. D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. (In Russ.)].
2. Форма № 7 за 2019 г., территория: город Москва. [Form No. 7 from 2019, territory: Moscow. (In Russ.)].
3. The US Food and Drug Administration. Palbociclib (IBRANCE). Available at: <http://https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm>.
4. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P. et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2875–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
5. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2465–72. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
6. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J. et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(20):1926–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.
7. Im S.-A., Lu Y.-S., Bardia A. et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
8. Sledge G.W., Toi M., Neven P. et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy – MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;6(1):116–24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
9. Kish J., Ward M., Garofalo D. et al. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice in the USA one-year post approval. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):37. DOI: 10.1186/s13058-018-0958-2.
10. Varella L., Eziokwu A.S., Jia X. et al. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and

endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(2):429–34.  
DOI: 10.1007/s10549-019-05176-1.  
11. Pernas S., Tolaney S.M., Winer E.P., Goel S. CDK4/6 inhibition in breast can-

cer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918786451.  
12. Wang L., Gao S., Li D. et al. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve

overall survival in advanced HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 2019.  
DOI: 10.1111/tbj.13703.

#### Вклад авторов

Л.Г. Жукова: разработка дизайна опроса, анализ полученных данных, написание текста, обзор публикаций по теме статьи;  
М.А. Мухина: сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста, обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

L.G. Zhukova: questionnaire design, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;  
M.A. Mukhina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, manuscript preparation, reviewing of publications of the article's theme.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>  
М.А. Мухина / M.A. Mukhina: <https://orcid.org/0000-0001-5513-037X>

**Конфликт интересов.** Д.м.н. М.А. Мухина является медицинским директором по онкологии региона Евразия и Прибалтика ООО «Пфайзер Инновации».

**Conflict of interest.** MD M.A. Mukhina is the medical director of oncology in the Eurasia and Baltic region of Pfizer Innovations Company.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

## Особенности ультразвуковой диагностики патологических состояний эндометрия на фоне приема тамоксифена при раке молочной железы (обзор литературы)

М.А. Чекалова, М.И. Борисова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
115230 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Маргарита Игоревна Борисова [margo94@inbox.ru](mailto:margo94@inbox.ru)

В статье изучены возможности и особенности ультразвукового исследования в диагностике патологических состояний эндометрия на фоне приема тамоксифена у женщин с диагнозом рака молочной железы на основании данных, полученных при анализе источников отечественной и зарубежной литературы за период с 1994 по 2018 г.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, рак молочной железы, рак эндометрия, тамоксифен, аденомиоз

**Для цитирования:** Чекалова М.А., Борисова М.И. Особенности ультразвуковой диагностики патологических состояний эндометрия на фоне приема тамоксифена при раке молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):37–42.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-37-42



### Features of ultrasound of endometrial pathological conditions in breast cancer patients receiving tamoxifen: a review of literature

M.A. Chekalova, M.I. Borisova

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

The article examines the possibilities and features of ultrasound in the diagnosis of endometrial pathological conditions on the background of taking tamoxifen in women diagnosed with breast cancer based on data obtained from studying the sources of domestic and foreign literature from 1994 to 2018.

**Key words:** ultrasound examination, breast cancer, endometrial cancer, tamoxifen, adenomyosis

**For citation:** Chekalova M.A., Borisova M.I. Features of ultrasound of endometrial pathological conditions in breast cancer patients receiving tamoxifen: a review of literature. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):37–42. (In Russ.).

В течение последних десятилетий отмечается постепенный, но неуклонный рост заболеваемости гормонозависимыми опухолями органов репродуктивной системы. На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) остается ведущим онкологическим заболеванием женского населения высокоразвитых стран [1].

Стандартом гормональной терапии РМЖ являются препараты с антиэстрогенной активностью. В настоящее время для гормональной терапии РМЖ широко используется антиэстроген тамоксифен, являющийся «золотым стандартом» адъювантной гормонотерапии. Длительное, до 2–10 лет, воздействие тамоксифеном улучшает прогноз заболевания, увеличивает выживаемость пациенток, уменьшает число рецидивов и частоту возникновения рака в противоположной молочной железе [2].

Более 30 лет в отечественной и зарубежной литературе ведутся дискуссии о влиянии тамоксифена на состояние внутренних гениталий.

Длительное время большинство авторов были убеждены и указывали на тот факт, что прием тамоксифена увеличивает заболеваемость раком тела матки и повышает частоту маточной патологии, такой как гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, миома матки и др. [3–8] (табл. 1). W.F. Cheng и соавт. (1997) показали, что частота маточной патологии в пременопаузе составила 23,5 % (8/34) у женщин, получавших тамоксифен, по сравнению с 12 % (3/25) его не получавших. Частота маточной патологии в группах постменопаузальных пациенток была чрезвычайно высокой: 66,7 % (22/33) женщин, получавших тамоксифен, по сравнению с 30,4 % (7/23) женщин, его не получавших [4].

Таблица 1. Частота внутриматочной патологии на фоне приема тамоксифена

Table 1. Incidence of tamoxifen-associated endometrial pathology

Исследование Study	Год Year	Число пациенток Number of patients	Частота внутриматочной патологии, % Incidence of endometrial pathology, %
I. Cohen et al.	1996	164	20,7
W.F. Cheng et al.	1997	В пременопаузе – 34 Premenopausal women: 34 В постменопаузе – 33 Postmenopausal women: 33	23,5 66,7
NCCN clinical practice guidelines in oncology	2008	414	46,0
H. Qureshi et al.	2009	37	57,0
M. Negoitã et al.	2010	125	49,6
F. Sendag et al.	2010	37	51,0

По имеющимся сведениям, при увеличении периода наблюдения после 5 лет относительный риск рака эндометрия (РЭ) возрастает в 6,4 раза [9]. В то же время проведенные различными авторами исследования, выявившие высокую частоту гиперпластических процессов эндометрия у больных РМЖ, принимающих тамоксифен, представляются небезупречными, так как в них отсутствуют сведения об исходном состоянии эндометрия перед назначением адъювантной гормонотерапии, а заключение о канцерогенном эффекте тамоксифена выглядит слишком категоричным [10–13] (табл. 2). И до сих пор встречаются в литературе противоречивые данные.

В исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bower Project P-1, опубликованном в 2005 г., сообщается о статистически значимом повышении риска развития инвазивного РЭ (1,9 против 0,6 на 1000 в год), а также увеличении числа случаев гиперплазии эндометрия по сравнению с женщинами, не получавшими тамоксифен, как очаговой (28 и 5 % соответственно), так и диффузной (18 и 4 % соответственно). В обновлении National Surgical Adjuvant Breast and Bower Project для больных РМЖ частота РЭ составила 1,26 на 1000 пациенток, получавших тамоксифен, против 0,58 на 1000 пациенток в группе плацебо. Несмотря на то что абсолютный риск РЭ у пациенток, принимающих тамоксифен, остается низким, не подлежит сомнению необходимость динамического наблюдения за этими женщинами, причем не только репродуктивного периода, но и в особенности за находящимися в постменопаузе. В исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bower Project P-1 (1998) статистически значимой разницы между показателями частоты РЭ между женщинами, получавшими тамоксифен, и группами пациенток, принимавших плацебо в возрасте 49 лет и младше, не было. Однако у женщин в воз-

Таблица 2. Частота рака эндометрия на фоне приема тамоксифена

Table 2. Incidence of tamoxifen-associated endometrial cancer

Исследование Study	Год Year	Число больных Number of patients	Частота рака эндометрия, % Incidence of endometrial cancer, %
ЕВСТСГ (National Surgical Adjuvant Breast and Bower Project)	2005	–	1,9 на 1000 в год 1.9 per 1,000 per year
	2010	–	1,6 на 1000 в год 1.6 per 1,000 per year
Е.Ю. Головкин и соавт. E.Yu. Golovkin et al.	2010	23	1,0
H. Jung et al.	2018	46	3,2
S. Lee et al.	2018	43	2,3

расте 50 лет и старше отношение рисков составляло 4,01 для получавших тамоксифен по сравнению с теми, кто получал плацебо. Годовой показатель составил 3,05 злокачественных новообразований на 1000 женщин, получавших тамоксифен, против 0,76 злокачественных новообразований на 1000 женщин, получавших плацебо [10].

Известно, что методологической базой скрининга рака тела матки в постменопаузальном периоде является ультразвуковое исследование (УЗИ). Основанием для этого является тот факт, что у женщин в постменопаузе толщина эндометрия <5 мм является надежным признаком, указывающим на отсутствие патологии эндометрия. Однако у 8 % женщин в постменопаузе, не принимающих тамоксифен, встречается аномальная толщина эндометрия по данным УЗИ без гистологических

признаков патологии эндометрия ( $n = 5892$ ), тогда как у женщин в постменопаузе, принимающих тамоксифен, этот показатель достигает 85 %. У 10 % пациенток данной группы в течение 5 лет развивается патология эндометрия, ведущая к оперативному вмешательству [4, 13–18]. После прекращения приема тамоксифена толщина эндометрия стремится к уменьшению, но у некоторых пациенток аномальная толщина эндометрия может сохраняться достаточно длительное время. Согласно данным 2 проспективных исследований, аномальная толщина эндометрия встречается у 45 и 42 % пациенток через 12 и 30 мес после прекращения приема тамоксифена соответственно [16, 17] (табл. 3).

В 1996 г. F.P. Dijkhuizen и соавт., проанализировав результаты исследования гистологического материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании полости матки, обратили внимание на несоответствие данных ультразвукового и морфологического исследований. Несмотря на подозрение на гиперпластический процесс эндометрия, высказанное при УЗИ, данных, подтверждающих этот диагноз, не было получено, в их исследовании частота ложноположительных результатов составила 46 % [19]. Также С.Д. Love и соавт. (1999) обнаружили, что толщина эндометрия  $>5$  мм выявляется у 41 % женщин,

принимающих тамоксифен, из них у 46 % при гистологическом исследовании диагностирован атрофический эндометрий и ни у одной не выявлен РЭ [20].

По данным S. Lee и соавт. (2018), распространенность утолщения эндометрия составляла 12 % в доменопаузальной и 10,6 % в постменопаузальной группе. Оценивались 92 женщины до менопаузы и 217 женщин в постменопаузе. Биопсия эндометрия была выполнена у 43 женщин: РЭ выявлен у 1 женщины, полипы – у 14, гиперплазия эндометрия – у 4. Похожие данные получили и Н. Jung и соавт. ( $n = 42$ ): после проведения гистероскопии РЭ был выявлен лишь в 3,2 % случаев. Они указывают на то, что ложноположительные результаты при трансвагинальном УЗИ могут быть обусловлены «кистозным эффектом» в строме эндометрия и в миометрии, вызываемым тамоксифеном [12, 13]. Другие авторы также указывают на то, что почти в половине случаев при утолщении эндометрия по данным трансвагинального УЗИ на фоне приема тамоксифена при гистологическом исследовании патология эндометрия отсутствует [7, 13, 20–24] (табл. 4). В исследовании R. Liedman и соавт. (2000) среди 35 пациенток при гистологическом исследовании были выявлены полипы в 18 (51,4 %) случаях, доброкачественная гиперплазия – в 1 (2,9 %) случае, атрофия – в 16 (45,7 %) случаях. В 19 (54,3 %) случаях гистологическое заключение подтвердило патологию эндометрия, выявленную при трансвагинальном УЗИ. В остальных 16 (45,7 %) случаях утолщение эндометрия было ложным, поскольку гистологический диагноз показал только атрофию эндометрия [21].

Большинство исследователей считают, что толщина эндометрия при УЗИ имеет низкую специфичность и низкую предсказательную ценность в отношении гистологического заключения [23, 25, 26] (табл. 5). В исследование T. Kazerooni и соавт. (2010) было включено 107 пациенток с диагнозом РМЖ, принимавших тамоксифен. Толщина эндометрия  $\geq 5$  мм считалась ненормальной. Пациентки были разделены на 2 группы: симптоматические (группа А) и бессимптомные (группа В), исходя из того, имелось ли у них аномальное маточное кровотечение или нет. Тридцать одна (29 %) пациентка была с аномальным маточным кровотечением, остальные 76 (71 %) были бессимптомными. Толщина эндометрия увеличивалась после 1 года приема тамоксифена с  $4,84 \pm 0,4$  до  $6,34 \pm 2,1$  мм в группе А и от  $4,73 \pm 0,3$  до  $5,67 \pm 1,95$  мм в группе В. По данным биопсии эндометрия в 77 (71,96 %) случаях установлен атрофический эндометрий, в 21 (19,62 %) – полип. Пациентки с толщиной эндометрия  $>5$  мм имели значительно более высокую распространенность атипичной гиперплазии и полипов. Чувствительность, специфичность, положительные прогностические и отрицательные предсказательные значения трансвагинального УЗИ составляли соответственно

Таблица 3. Толщина М-эхо  $>5$  мм в постменопаузе на фоне приема тамоксифена

Table 3. Endometrial thickness  $>5$  mm in postmenopausal women receiving tamoxifen

Исследование Study	Год Year	Число больных Number of patients	Толщина эндометрия по данным ультразвукового исследования $>5$ мм, % Endometrial thickness $>5$ mm (ultrasound), %	Доля ложноположительных результатов, % Proportion of false positive results, %
W.F. Cheng et al.	1997	33	66,7	87,2
F.J. Gardner et al.	1998	58	84,5	70,7
I. Cohen et al.	2000	58	42,0	–
M.V. Menada et al.	2004	55	45,0	–
E.L. Salazar et al.	2005	52	39,5	75,0
S. Lee et al.	2018	217	10,6	91,3

Таблица 4. Сопоставление данных ультразвукового и гистологического исследования  
Table 4. Comparison of ultrasound and histological findings

Исследование Study	Год Year	Число больных Number of patients	Толщина эндометрия по данным ультразвуково- го исследова- ния >5 мм, n Endometrial thickness >5 mm (ultrasound), n	Гистологическое заключение, % Histological findings, %			
				Атрофия эндометрия Endometrial atrophy	Рак эндометрия Endometrial cancer	Полип Polyp	Доброкачествен- ная гиперплазия эндометрия Benign endometrial hyperplasia
C.D. Love et al.	1999	357	145	46,0	0	—	—
R. Liedman et al.	2000	54	35	45,7	0	51,4	2,9
D. Marchesoni et al.	2001	303	83	71,96	5,9	—	35,3
C.H. Sin et al.	2007	65	34	71,4	6,2	49,2	—
M. Negoia et al.	2010	125	—	32,0	4,8	11,2	26,4
Н.С. Мельникова и соавт. N.S. Melnikova et al.	2013	82	76	47,6	0	42,7 (+ гипер- плазия эндометрия 7,3 %/ 42.7 (+ endometrial hyperplasia 7.3 %)	2,4
S. Lee et al.	2018	309	43	55,4	2,3	32	9,3

Таблица 5. Информативность ультразвукового исследования  
Table 5. Diagnostic value of ultrasonography

Исследование Study	Год Year	Чувствитель- ность, % Sensitivity, %	Специфич- ность, % Specificity, %
H.P. Pokharel et al.	2006	100	33,3
C.H. Sin et al.	2007	75,0	40,6
T. Kazerooni et al.	2010	63,3	25,67

63,3; 28,57; 25,67 и 66,66 %. Данное исследование показало расхождение между результатами трансвагинального УЗИ и результатами биопсии эндометрия из-за специфического влияния тамоксифена на эндометрий [26].

По данным С.Н. Син и соавт., чувствительность и специфичность трансвагинального УЗИ при толщине эндометрия  $\geq 4$  мм составила 75 и 40,6 % [23].

Ряд авторов указывают на связь между терапией тамоксифеном и наличием аденомиоза у женщин в анамнезе. P.G. McCluggage и соавт. (2000) при сравнении 9 пациенток, принимающих тамоксифен, с 5 его не принимающих, выяснили, что у тех, кто принимал тамоксифен, в аденомиозе чаще присутствуют морфологические особенности: кистозная дилатация желез, фиброз стромы и различные эпителиальные

метаплазии. Проллиферативная активность внутри аденомиоза была выше в группе пациенток, принимающих тамоксифен [27]. I. Cohen и соавт. (1997) пришли к выводу, что аденомиоз был значительно более распространен среди пациенток с диагнозом РМЖ в постменопаузе, которых лечили тамоксифеном, по сравнению с аналогичными пациентками, не принимающими тамоксифен. Аденомиоз был гистологически диагностирован у 53,6 % пациенток, получавших тамоксифен, и у 18,2 % пациенток, не принимавших его ( $n = 28$ ) [28]. Также R. Liedman и соавт. отметили, что изменения в миометрии (аденомиоз) могут быть неверно истолкованы при трансвагинальном УЗИ как изменения, связанные с эндометрием [21].

Интересные, на наш взгляд, данные получили M.K. Mehasseb и соавт. (2009) и A.H. Taylor и соавт. (2014). Они изучали влияние тамоксифена и эстрадиола на организацию и дифференцировку миометрия у мышей. При применении тамоксифена признаки аденомиоза появлялись раньше, чем в контрольной группе, кроме того, при добавлении тамоксифена увеличивалась глубина инвазии аденомиотических стромальных клеток на 93 % [29, 30].

С января 1990 г. по декабрь 2016 г. J.L. Alcázar и соавт. провели масштабное исследование с целью оценки корреляции между показателем толщины эндометрия, полученным при трансвагинальном УЗИ, и гистологическими данными 4751 женщины, получавшей тамоксифен или ингибиторы ароматазы.

В результате распространенность РЭ и/или гиперплазии эндометрия с атипией составила 2,4 %. Относительный риск развития РЭ и/или гиперплазии эндометрия с атипией в группе пациенток с толщиной эндометрия  $\geq 11$  мм составил 2,59 [31].

За период с 2001 по 2006 г. аналогичные данные получены и в поликлинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где были обследованы 153 женщины с диагнозом РМЖ, принимающие тамоксифен в течение 3–10 лет. Каждой женщине было проведено УЗИ внутренних гениталий, данные сопоставлены с результатами гистологического исследования материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании полости матки. При этом частота маточной патологии составила 56 %: множественная миома матки – 24,6 %, аденомиоз – 15 %, сочетание миомы матки и аденомиоза – 20,4 %, помимо этого выявлены киста яичника (9,7 %), хронический сальпингоофорит (19,3 %), гиперплазия эндометрия (16,5 %), полип эндометрия (6,3 %). Вместе с тем у 10,7 % больных комплексное обследование позволило выявить злокачественную патологию (первично-множественная опухоль) – рак яичников (3,1 %), рак шейки матки (2,3 %), рак маточной трубы (1,2 %), РЭ (2,8 %), саркому матки (1,3 %). На имевшемся материале не обнаружено достоверного повышения частоты РЭ под влиянием тамоксифена у больных РМЖ. Среди изменений со стороны эндометрия под влиянием тамоксифена чаще всего выявлено диффузное утолщение срединных маточных структур (56 %). В 16,5 % наблюдений была подтверж-

дена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, в 6,3 % – железисто-фиброзный полип. В большинстве наблюдений гистологическое исследование патологии не обнаружило – ложноположительные результаты получены в 31,3 % случаев. Высокая доля ложноположительных результатов УЗИ объясняется своеобразными морфологическими изменениями, происходящими в эндометрии под воздействием тамоксифена. Эстрогенное действие тамоксифена обуславливает субэпителиальную стромальную пролиферацию, которая, захватывая эндометриальные железы, приводит к кистозным изменениям в базальном слое эндометрия. Это анатомическое состояние имитирует гиперплазию эндометрия при УЗИ, тогда как эпителий остается нормальным или атрофическим. Особенности ультразвуковой картины эпителия матки при длительном приеме тамоксифена таковы: гетерогенность структуры, множественные анэхогенные кистозные включения разного диаметра, срединные маточные структуры утолщены в сравнении с нормой в постменопаузе [32].

Таким образом, как демонстрируют результаты большинства исследований, наиболее часто на фоне приема тамоксифена в эндометрии происходят изменения, не обусловленные каким-либо гиперпластическим или неопластическим процессом. Адекватная ультразвуковая оценка состояния эндометрия позволяет сократить число неоправданных раздельных диагностических выскабливаний полости матки и ограничиться динамическим наблюдением.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Булгатова Е.А. Оценка состояния эндометрия у больных раком молочной железы, длительно принимающих тамоксифен. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 20 с. [Bulgatova E.A. Evaluation of the endometrium in long-term users of tamoxifen with breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2003. 20 p. (In Russ.)].
2. Моцкобили Т.А. Возможности сонографии и гистероскопии в диагностике патологических процессов эндометрия у больных раком молочной железы на фоне длительной антиэстрогенной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 27 с. [Motskobili T.A. Capabilities of sonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial pathology in patients with breast cancer receiving antiestrogen therapy for a long time. Summary of thesis... of candidate of medical sciences. Moscow, 2003. 27 p. (In Russ.)].
3. Cohen I., Altaras M.M., Shapira J. et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15(2):152–7. DOI: 10.1097/00004347-199604000-00010.
4. Cheng W.F., Lin H.H., Torng P.L., Huang S.C. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66(2):233–7. DOI: 10.1006/gyno.1997.4739.
5. NCCN clinical practice guidelines in oncology, v. 1.2008. *Breast Cancer*. Pp. 312–320.
6. Qureshi A., Bukhari F., Pervez S. Spectrum of tamoxifen associated endometrial pathology in breast cancer patients. *J Pak Med Assoc* 2009;59(4):249–50.
7. Negoită M., Terinte C., Mihailovici M.S. Tamoxifen and endometrial pathology. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010;114(4):1114–7.
8. Sendag F., Sahin C., Zeybek B. et al. Retrospective analysis of hysteroscopic findings in breast cancer patients having adjuvant tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(4):415–7.
9. Fornander T., Cedermark B., Mattson A. et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancer. *Lancet* 1990;2:117–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91141-0.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 2010;365:1687–717.
11. Головкин Е.Ю., Гостева А.С., Ивашенкова Т.Е. Изменения эндометрия на фоне гормонотерапии рака молочной железы. Материалы научной конференции университета, посвященной 60-летию со дня основания Рязанского

- государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова на Рязанской земле. Рязань, 2010. С. 90–92. [Golovkin E.U., Gosteva A.S., Ivashenko T.E. Changes in the endometrium on the background of hormone therapy for breast cancer. Proceedings of the University's scientific conference dedicated to the 60th anniversary of the founding of the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlova on Ryazan land. Ryazan, 2010. Pp. 90–92. (In Russ.)].
12. Jung H., Jung J.K., Kim S.B. et al. Comparative Study on Hysteroscopic and Histologic Examinations of the Endometrium in Postmenopausal Women Taking Tamoxifen. *J Menopausal Med* 2018;24(2):81–6. DOI: 10.6118/jmm.2018.24.2.81.
  13. Lee S., Kim Y.H., Kim S.C. et al. The effect of tamoxifen therapy on the endometrium and ovarian cyst formation in patients with breast cancer. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61(5):615–20. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.615.
  14. Smith-Bindman R., Kerlikowske K., Feldstein V.A. et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;4:280(17):1510–7. DOI: 10.1001/jama.280.17.1510.
  15. Gardner F.J., Konje J.C., Brown L. et al. Uterine surveillance of asymptomatic postmenopausal women taking tamoxifen. *Climacteric* 1998;1(3):180–7.
  16. Cohen I., Azaria R., Bernheim J. et al. Comparison of endometrial pathologies collected by hysteroscopy and hysterectomy in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(4):418–22.
  17. Menada M.V., Papadia A., Lorenzi P. et al. Modification of ultrasonographically measured endometrial thickness after discontinuation of adjuvant therapy with tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(3):321–3.
  18. Salazar E.L., Paredes A., Calzada L. Endometrial thickness of postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Endocrinol* 2005;21(6):312–6. DOI: 10.1080/09513590500430450.
  19. Dijkhuizen F.P., Brölmann H.A., Oddens B.J. et al. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996;25(1):45–50.
  20. Love C.D., Muir B.B., Scrimgeour J.B. et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2050–4. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.7.2050.
  21. Liedman R., Lindahl B., Andolf E. et al. Disaccordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res* 2000;20(6C):4889–91.
  22. Marchesoni D., Driul L., Fabiani G. et al. Endometrial histologic changes in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75(3):257–62.
  23. Sin C.H., Kim S.A., Ki W.S. et al. The diagnostic role of hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Korean J Obstet Gynecol* 2007;50:1240–6.
  24. Мельникова Н.С., Козлова О.В., Ларионов О.В. Ультразвуковая, гистероскопическая и гистологическая оценка эндометрия у женщин, получающих тамоксифен по поводу рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2013;(3–4):97–100. [Melnikova N.S., Kozlova O.V., Larionov O.V. Ultrasonic, hysteroscopic and histological evaluation of the endometrium in women receiving tamoxifen for breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2013;(3–4):97–100. (In Russ.)].
  25. Pokharel H.P., Bhatla N., Kriplani A. et al. Evaluation of endometrial changes and p53 expression in tamoxifen treated women: comparison of various methods. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2006;4(2):145–51.
  26. Kazerooni T., Ghaffarparand F., Mosalaei A., Kazerooni Y. The value of transvaginal ultrasonography in the endometrial evaluation of breast cancer patients using tamoxifen. *Med Princ Pract* 2010;19(3):222–7. DOI: 10.1159/000285296.
  27. McCluggage W.G., Desai V., Manek S. Tamoxifen-associated postmenopausal adenomyosis exhibits stromal fibrosis, glandular dilatation and epithelial metaplasias. *Histopathology* 2000;37(4):340–6.
  28. Cheng W.F., Lin H.H., Torng P.L., Huang S.C. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66(2):233–7. DOI: 10.1006/gyno.1997.4739.
  29. Mehassab M.K., Bell S.C., Habiba M.A. The effects of tamoxifen and estradiol on myometrial differentiation and organization during early uterine development in the CDI mouse. *Reproduction* 2009;138(2):341–50. DOI: 10.1530/REP-09-0054.
  30. Taylor A.H., Kalathy V., Habiba M. Estradiol and tamoxifen enhance invasion of endometrial stromal cells in a three-dimensional coculture model of adenomyosis. *Fertil Steril* 2014;101(1):288–93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.042.
  31. Alcázar J.L., Bonilla L., Marucco J. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness  $\geq 11$  mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound* 2018;46(9):565–70. DOI: 10.1002/jcu.22631.
  32. Чекалова М.А., Махова Е.Е., Шабанов М.А. и др. Значение ультразвукового мониторинга состояния эндометрия у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2007;(1–2):17–22. [Chekalova M.A., Makhova E.E., Shabanov M.A. et al. Significance of endometrial ultrasound monitoring in patients with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2007;(1–2):17–22. (In Russ.)].

**Вклад авторов**

М.А. Чекалова, М.И. Борисова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

M.A. Chekalova, M.I. Borisova: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.И. Борисова / M.I. Borisova: <https://orcid.org/0000-0003-0735-0954>

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

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

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

Financing. The work was performed without external funding.

**Статья поступила: 08.07.2019. Принята к публикации: 24.12.2019.**

Article received: 08.07.2019. Accepted for publication: 24.12.2019.

## Стратегия постнеоадъювантного лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы

В. В. Семиглазов<sup>1, 2</sup>, А. А. Натопкин<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Владислав Владимирович Семиглазов [oncology.spbgmu@mail.ru](mailto:oncology.spbgmu@mail.ru)

В статье освещены аспекты выбора постнеоадъювантной терапии больных с резидуальным раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа и молекулярного профиля опухоли. Дан анализ морфологических и молекулярных маркеров, позволяющих оценить чувствительность злокачественных опухолей молочной железы высокого риска рецидива к новым видам системного лечения.

**Ключевые слова:** резидуальный рак молочной железы, постнеоадъювантное лечение, адъювантное лечение, HER2-положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, эндокриночувствительный рак молочной железы, Ki-67, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, молекулярный профиль

**Для цитирования:** Семиглазов В. В., Натопкин А. А. Стратегия постнеоадъювантного лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020; 16(1):43–54.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-43-54



### Strategy of post-neoadjuvant treatment of patients with residual breast cancer

V. V. Semiglazov<sup>1, 2</sup>, A. A. Natopkin<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 17–54 Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

The article considers the aspects of selection of post-neoadjuvant therapy for patients with residual breast cancer depending on biological subtype and molecular profile of the tumor. Analysis of morphological and molecular markers allowing to evaluate sensitivity of malignant breast tumors with high recurrence risk to new types of systemic treatment is presented.

**Key words:** residual breast cancer, post-neoadjuvant treatment, adjuvant treatment, HER2-positive breast cancer, triple negative breast cancer, endocrine sensitive breast cancer, Ki-67, tumor-infiltrating lymphocytes, molecular profile

**For citation:** Semiglazov V. V., Natopkin A. A. Strategy of post-neoadjuvant treatment of patients with residual breast cancer. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020; 16(1):43–54. (In Russ.).

#### Введение

Неоадъювантное лечение многие годы применялось прежде всего с целью снижения стадии заболевания при местно-распространенных формах рака молочной железы (РМЖ), что позволяло не только увеличить число операбельных больных, но и уменьшить частоту калечащих операций в группе пациентов с опухолями, достигшими выраженного лекарственного патоморфоза. В последнее десятилетие парадигма неоадъювантного лечения РМЖ существенно изменилась: теперь превалируют задачи ускоренной оценки новых лекарственных препаратов *in vivo* и но-

вых схем лечения РМЖ. Кроме того, неоадъювантное лечение позволяет изучить механизмы резистентности опухоли к тем или иным видам системной терапии, а также идентифицировать прогностические и предиктивные биомаркеры.

Одним из основных суррогатных прогностических маркеров является степень лекарственного патоморфоза опухоли. Известно, что полный патоморфологический ответ (pathologic complete response, pCR), т. е. отсутствие резидуальной инвазивной опухоли в молочной железе и регионарных лимфатических узлах, ассоциируется с улучшением показателей выживаемости

вне зависимости от подтипа опухоли и проводимого лечения. С другой стороны, отсутствие рСР, т.е. наличие резидуальной опухоли, свидетельствует о недостаточной эффективности лекарственного лечения и неблагоприятном прогнозе заболевания. Добавление к традиционным схемам цитотоксической терапии таргетных препаратов, в том числе ингибиторов ключевых сигнальных путей, а также иммунотерапии способствует увеличению рСР и, соответственно, улучшению отдаленных результатов лечения. Однако даже эскалация неоадьювантного лечения часто не приводит к существенному лекарственному патоморфозу. Поэтому в настоящее время активно ведутся исследования, направленные на поиск эффективных препаратов, режимов и схем адьювантной терапии пациенток с резидуальным РМЖ.

В представленном обзоре освещен ряд вопросов, касающихся современных принципов постнеоадьювантной терапии пациенток с резидуальным РМЖ, а также представлен анализ биологических маркеров, позволяющих оценить прогноз заболевания и предсказать эффективность такого лечения.

#### Значение лекарственного патоморфоза

Широкое применение неоадьювантного лечения при раннем (операбельном) РМЖ с определением клинического и патоморфологического ответа позволяет не только оценить непосредственную эффективность системной терапии, но и выделить группу больных с высоким риском рецидива. Наиболее изученным и надежным фактором прогноза является степень лекарственного патоморфоза опухоли. Достижение рСР транслируется в улучшение отдаленных результатов лечения, наличие же остаточной опухоли свидетельствует о высоком риске рецидива заболевания. Частота рСР коррелирует с биологическим подтипом опухоли: наиболее часто рСР регистрируется при HER2-сверхэкспрессирующем (50–70 %), трижды негативном (25–33 %), люминальном В (30–40 %) подтипах РМЖ и значительно реже – при люминальном А (7–16 %) подтипе [1–3].

По результатам метаанализа Р. Cortazar и соавт. (CTNeoBC), включающего и данные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в группе больных с резидуальной опухолью примерно в 50 % случаев регистрируется рецидив или гибель пациентки от основного заболевания, в то время как при достижении рСР риск смерти снижается на 64 % при 10-летнем сроке наблюдения. Наиболее ощутимое снижение риска смерти зарегистрировано при трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ) (84 %), HER2-положительном/эстроген-рецептор-отрицательном (HER2<sup>+</sup>/ЭР<sup>-</sup>) (92 %) и HER2-отрицательном/эстроген-рецептор-положительном (HER2<sup>-</sup>/ЭР<sup>+</sup>) G<sub>3</sub> раке (71 %). При данных фор-

мах РМЖ отмечено улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с группой больных, не достигших рСР [4]. При люминальном А подтипе столь значимого улучшения показателей выживаемости при достижении рСР не выявлено. Кроме того, при данном подтипе РМЖ частота полного регресса во всех исследованиях не превышала 10 %. Тем не менее при люминальном А подтипе зарегистрированы самые высокие показатели 10-летней выживаемости и без достижения рСР.

В исследованиях I-SPY 1 и GBG получены схожие данные: достижение рСР также ассоциировалось с улучшением показателей выживаемости прежде всего при HER2<sup>+</sup>/ЭР<sup>-</sup> РМЖ, ТНРМЖ и ЭР<sup>+</sup> опухолях высокой степени злокачественности. ЭР<sup>+</sup> РМЖ (люминальный А) характеризовался наиболее низкой частотой достижения рСР, однако благодаря биологическим свойствам опухоли и эффективной адьювантной гормонотерапии такие пациентки имели наиболее благоприятный прогноз [5, 6].

В настоящее время продолжается поиск эффективного постнеоадьювантного лечения с целью улучшения прогноза у пациенток, не достигших рСР.

#### Значение биологического подтипа опухоли в выборе лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы

**Терапия резидуального ТНРМЖ.** Пока не существует четких рекомендаций, касающихся лечения пациенток с ТНРМЖ, не достигших рСР после неоадьювантной химиотерапии (НХТ). Проведено несколько рандомизированных исследований, оценивающих эффективность дополнительного постнеоадьювантного лечения у этой категории пациенток.

Первые обнадеживающие данные были получены в многоцентровом рандомизированном исследовании CREATE-X [7]. Более 900 пациенток с HER2<sup>-</sup> остаточной опухолью после проведения НХТ были рандомизированы в 2 группы: основная группа получала капецитабин (1250 мг/м<sup>2</sup> дважды в сутки в 1–14-й дни каждые 3 нед, 6–8 циклов) и стандартное лечение (гормональная и лучевая терапия по показаниям), а контрольная группа – только стандартное лечение. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости оказались достоверно лучше в основной группе в сравнении с контрольной (74,1 % против 67,6 %,  $p = 0,01$ ). Та же тенденция касалась и общей выживаемости (89,2 % против 83,6 %,  $p = 0,01$ ). Однако при подгрупповом анализе наиболее впечатляющая разница в показателях безрецидивной выживаемости (69,8 % в группе с капецитабином против 56,1 % в контрольной группе), а также общей выживаемости (78,8 % против 70,3 %) зарегистрирована при ТНРМЖ. У пациенток с ЭР<sup>+</sup> РМЖ статистически значимой разницы в показателях выживаемости не зарегистрировано.

Вместе с тем в целом ряде исследований не выявлено улучшения показателей выживаемости при использовании капецитабина в адъювантном режиме. В частности, в метаанализе A. Natori и соавт. [8], включавшем 8 рандомизированных исследований эффективности капецитабина в неoadъювантном и адъювантном режимах, не обнаружено влияния препарата как на безрецидивную, так и на общую выживаемость при его добавлении в схемы стандартного системного лечения РМЖ. Однако подгрупповой анализ все же показал статистически значимое улучшение показателей безрецидивной выживаемости в когорте больных ТНРМЖ, подвергавшихся лечению комбинациями с капецитабином ( $p = 0,02$ ). В похожем метаанализе 7 рандомизированных исследований, выполненном Z. C. Zhang и соавт., капецитабин, назначаемый в (нео)адъювантном режиме, не оказал существенного влияния на безрецидивную выживаемость ( $p = 0,12$ ), но привел к достоверному улучшению показателей общей выживаемости ( $p = 0,008$ ). Преимущество касалось прежде всего больных ТНРМЖ [9].

Отличия результатов лечения, полученных в исследовании CREATE-X, от данных крупных метаанализов связаны в первую очередь с дизайном исследований и метаболическими особенностями различных популяций. В метаанализ была включена гетерогенная группа пациенток с различным риском рецидива заболевания, подвергавшихся как неoadъювантному, так и адъювантному лечению. В исследовании CREATE-X оценена эффективность капецитабина исключительно в постнеoadъювантном режиме и только при наличии резидуальной опухоли, т. е. у больных с высоким риском рецидива. Кроме того, в исследование CREATE-X включалась в основном азиатская популяция пациенток (Япония, Корея), которая в связи с фармакокинетическими особенностями метаболизма лучше переносит высокие концентрации капецитабина по сравнению с западной популяцией. Несмотря на то что эти данные ставят под сомнение воспроизводимость исследования в западной популяции, эксперты панели St. Gallen (2019) рекомендуют применение капецитабина в адъювантном режиме после НХТ, включающей антрациклины, таксаны и алкалоиды, у больных ТНРМЖ с остаточным поражением регионарных лимфатических узлов и/или с резидуальной инвазивной опухолью молочной железы размером  $>1$  см [10, 11].

В настоящее время проводится исследование ECOG-ACRIN EA1131 (фаза III), направленное на оценку эффективности препаратов платины у пациенток с резидуальным ТНРМЖ. Во время инициации исследования больные после антрациклини- и таксансодержащей НХТ были рандомизированы на 2 группы: 1) карбоплатин или цисплатин в адъювантном режиме; 2) наблюдение (контрольная груп-

па). Однако после публикации положительных данных исследования CREATE-X пациентки группы наблюдения были переведены на терапию капецитабином. Результаты исследования ожидаются [12].

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы (poly(ADP-ribose)polymerase, PARP) доказали свою эффективность в группе больных с мутацией *BRCA*, подвергавшихся ранее системному лечению по поводу метастатического РМЖ. В исследовании Hoosier Oncology Group (BRE09-146) 128 пациенток с ранним резидуальным *BRCA*-ассоциированным или ТНРМЖ были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед, 4 цикла) + рупапариб (24–30 мг в 1–3-й дни каждые 3 нед, 4 цикла, затем 30 мг внутривенно или 100 мг *per os* ежедневно в течение 24 нед) и цисплатин без рупапароба. Безрецидивная выживаемость в обеих группах не зависела от статуса *BRCA* и оказалась сопоставимой: 58,3 % в группе цисплатина и 63,1 % в группе цисплатина с рупапаробом ( $p = 0,43$ ). Необходимо отметить, что использованная в исследовании доза рупапароба была ниже рекомендуемой [13].

В исследовании OLYMPIA изучается эффективность олапариба после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии (антрациклины, таксаны, препараты платины) по поводу *BRCA*-ассоциированного раннего HER2<sup>-</sup> РМЖ. Больные получают в течение 1 года в адъювантном режиме олапариб или плацебо. Набор пациенток закончен сравнительно недавно. Результаты данного исследования должны ответить на вопрос о влиянии ингибиторов PARP на показатели выживаемости у больных ТНРМЖ, в том числе резидуальным РМЖ [14].

**Терапия HER2<sup>+</sup> резидуального РМЖ.** В соответствии с современными рекомендациями пациенткам с HER2<sup>+</sup> резидуальным РМЖ в адъювантном режиме показаны продолжение лечения трастузумабом до 1 года (вне зависимости от лечебного патоморфоза), эндокринотерапия в случае ЭР+ опухоли и при необходимости лучевая терапия. Однако пока остается спорным вопрос, насколько эффективна анти-HER2-терапия в стандартном режиме у больных с резидуальной опухолью и нужна ли она в случае достижения pCR.

В клиническом рандомизированном исследовании ExteNET оценена эффективность пан-HER2-ингибитора нератиниба у 2840 пациенток, подвергавшихся ранее лечению трастузумабом в течение 1 года в адъювантном или неoadъювантном режиме [15]. Примерно в 25 % случаях выявлена резидуальная опухоль. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) нератиниб 240 мг ежедневно; 2) плацебо (терапия в течение 1 года). Пятилетняя безрецидивная выживаемость оказалась чуть лучше в основной группе, чем в контрольной: 90,2 % против 87,7 %. Наибольший показатель зарегистрирован у больных ТНРМЖ

(ЭР<sup>+</sup>/прогестерон-рецептор-положительный (ПР<sup>+</sup>), HER2<sup>+</sup>) — 91,2 %. Необходимо отметить, что вариант терапии, изученный в протоколе ExteNET, не является классическим постнеоадьювантным лечением, так как нератиниб назначался не в параллельной группе после НХТ, а уже после адьювантной терапии трастузумабом. Тем не менее, основываясь на результатах данного исследования, эксперты панели St. Gallen (2019) полагают, что нератиниб может быть предложен после трастузумаба в качестве опции лечения в группе больных высокого риска рецидива, прежде всего с ЭР<sup>+</sup> HER2<sup>+</sup> РМЖ и поражением 4 и более регионарных лимфатических узлов. Следует отметить, что эксперты пока не поддерживают рутинное использование нератиниба после пертузумаба, так как нет данных об эффективности и токсическом профиле такой последовательности [10, 11].

В многоцентровом рандомизированном исследовании KATHERINE оценена эффективность трастузумаб-эманзина (Т-DM1) у пациенток с резидуальным HER2<sup>+</sup> РМЖ. Т-DM1, являющийся конъюгатом гуманизированного моноклонального антитела к рецептору человеческого эпидермального фактора HER2 (трастузумаб) и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), продемонстрировал свою активность как при метастатическом, так и при раннем РМЖ, в том числе у больных, получавших трастузумаб и таксаны. При планировании исследования KATHERINE авторы исходили из гипотезы о том, что Т-DM1 будет также эффективен и при резидуальном РМЖ в группе пациенток, которые в неоадьювантном режиме получали анти-HER2-терапию [16].

В исследование было включено 1486 пациенток с HER2<sup>+</sup> резидуальным РМЖ категории T1–4N0–3M0, которые на предоперационном этапе получили терапию таксанами (± антрациклины) и трастузумабом (± пертузумаб). Все пациентки в соотношении 1:1 рандомизированы на 2 группы: Т-DM1 (3,6 мг/кг, 14 циклов) или трастузумаб (6 мг/кг, 14 циклов) в качестве постнеоадьювантного лечения. Адьювантную гормонотерапию и лучевую терапию больные получали в соответствии с локальными стандартами. Промежуточный анализ показал, что при медиане наблюдения 41,4 мес 3-летняя безрецидивная выживаемость в исследуемых группах составила 88,3 % против 77 % ( $p < 0,001$ ), а частота развития отдаленных метастазов — 10,5 и 15,9 % соответственно. Частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести в группе Т-DM1, как и ожидалось, оказалась выше, чем в группе трастузумаба, — 25,7 и 15,4 % соответственно. Таким образом, в группе Т-DM1 зарегистрировано относительное снижение риска инвазивного рецидива и риска смерти на 50 % по сравнению с группой трастузумаба. Подгрупповой анализ показал убедительное преимущество Т-DM1 по сравнению с трастузумабом вне зависимо-

сти от схемы неоадьювантной терапии, ЭР/ПР-статуса, степени распространения резидуальной опухоли и других ее характеристик [17].

Данные, полученные в исследовании KATHERINE (несмотря на иные задачи и конечную его цель), подтвердили целесообразность проведения НХТ при раннем HER2<sup>+</sup> РМЖ. Такая тактика позволяет выявить больных с высоким риском рецидива, которым действительно необходима корректировка алгоритма адьювантного лечения и у которых терапия Т-DM1 будет эффективна. В дальнейшем требуется выполнить окончательный анализ для оценки влияния Т-DM1 на показатели общей выживаемости у пациенток с резидуальным РМЖ. Подавляющее большинство экспертов панели St. Gallen (2019) рекомендовали применение Т-DM1 у пациенток с резидуальным HER2<sup>+</sup> РМЖ [10, 11].

**Терапия эндокриночувствительного резидуального РМЖ.** При ЭР<sup>+</sup> РМЖ частота достижения pCR после неоадьювантного лечения, как правило, не превышает 10 %. Однако для данного фенотипа РМЖ, а прежде всего для люминального А подтипа лекарственный патоморфоз (или pCR) не является надежным маркером прогноза, так как при относительно кратковременной (3–4 мес) неоадьювантной гормонотерапии наличие или отсутствие полного регресса не оказывает столь существенного влияния на прогноз заболевания, как это зарегистрировано при HER2<sup>+</sup> РМЖ и ТНРМЖ. В большинстве случаев при ЭР<sup>+</sup> РМЖ вне зависимости от степени лекарственного патоморфоза в адьювантном режиме назначается гормонотерапия. Однако при наличии остаточной опухоли — а она наблюдается у 90 % пациенток с ЭР<sup>+</sup>-статусом опухоли — представляется важной оценка чувствительности новообразования к гормоно- и/или химиотерапии. При этом большое значение приобретает первичная или вторичная резистентность к гормонотерапии. Само наличие остаточной опухоли после неоадьювантной эндокринотерапии свидетельствует по крайней мере о первичной резистентности к гормонотерапии.

В настоящее время большое внимание уделяется преодолению резистентности к гормонотерапии. Изучена роль циклинзависимых киназ в гормоннезависимой пролиферации опухолевых клеток. Смена фаз клеточного цикла регулируется группой белков семейства серин-треониновых киназ. Их гиперэкспрессия приводит к патологической активации клеточного цикла и не зависящей от эстрогенов пролиферации клеток, следствием чего является резистентность к гормонотерапии. В многочисленных исследованиях подтверждена эффективность комбинации ингибиторов циклинзависимых киназ (CDKi) и эндокринотерапии при ЭР<sup>+</sup> метастатическом РМЖ [18–20].

Эффективность ингибиторов CDK 4/6 в постнеоадьювантном лечении резидуального ЭР/ПР<sup>+</sup> HER2-

PMЖ изучается в исследовании PENELOPE-B. Пациентки ( $n = 1250$ ), у которых pCR не был достигнут после таксансодержащей НХТ, рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) палбоциклиб 125 мг (13 циклов) + стандартная адъювантная гормонотерапия; 2) плацебо + стандартная адъювантная гормонотерапия. Результаты исследования ожидаются к 2023 г. [21].

В исследовании PALLAS изучается эффективность добавления палбоциклиба к стандартной эндокринотерапии в качестве адъювантного лечения раннего ЭР<sup>+</sup>

HER2<sup>-</sup> PMЖ (см. таблицу). Основная цель исследования – оценка влияния палбоциклиба на прогноз заболевания. Пациенток с II–III стадиями PMЖ после проведения (нео)адъювантного системного и хирургического лечения рандомизируют в соотношении 1:1 на 2 группы: 1) стандартная гормонотерапия (5 лет) + палбоциклиб (2 года); 2) стандартная гормонотерапия. В 2025 г. будут проанализированы показатели безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости. Помимо базовых характеристик в исследовании будет учтен и молекулярный профиль опухоли [22].

*Текущие клинические исследования эффективности системного лечения при резидуальной опухоли после неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы*

*Clinical studies of systemic treatment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer*

Исследование Study	Критерии включения Inclusion criteria	Число пациенток Number of patients	Дизайн Design
SWOG S1418	ТНPMЖ, PO >1 см или yN <sup>+</sup> TNBC, RT >1 cm or yN <sup>+</sup>	1000	Группа 1: пембролизумаб 200 мг, 1 год. Группа 2: наблюдение Group 1: pembrolizumab 200 mg, 1 year. Group 2: observation
PENELOPE-B	ЭР <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup> , PO и GPSEG = 3 или GPSEG = 2, если yN <sup>+</sup> ER <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup> , RT and GPSEG >3 or GPSEG = 2 and yN <sup>+</sup>	1250	Группа 1: палбоциклиб 125 мг × 13 + стандартная адъювантная гормонотерапия. Группа 2: плацебо + стандартная адъювантная гормонотерапия Group 1: palbociclib 125 mg × 13 + standard adjuvant endocrine therapy. Group 2: placebo + standard adjuvant endocrine therapy
SCRI BRE 186	PO >5 мм или yN <sup>+</sup> RT >5 mm or yN <sup>+</sup>	127	Группа 1 (ТНPMЖ): эрибулин × 6. Группа 2 (ЭР <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup> PMЖ): эрибулин × 6. Группа 3 (HER2 <sup>+</sup> PMЖ): эрибулин × 6 + трастузумаб, 1 год Group 1 (TNBC): eribulin × 6. Group 2 (ER <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup> BC): eribulin × 6. Group 3 (HER2 <sup>+</sup> BC): eribulin × 6 + trastuzumab, 1 year
ECOG-ACRIN EA1131	ТНPMЖ, PO >1 см TNBC, RT >1 cm	562	Группа 1: цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> × 4. Группа 2: карбоплатин 6 АUC × 4. Группа 3: капецитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> × 6 Group 1: cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> × 4. Group 2: carboplatin 6 AUC × 4. Group 3: capecitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> × 6
OLYMPIA	ГР <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup> , gBRCA (мутация) HR <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup> , gBRCA (mutation)	1487	Группа 1: олапариб 300 мг × 12 мес. Группа 2: плацебо Group 1: olaparib 300 mg × 12 months. Group 2: placebo
PALLAS	ГР <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup> HR <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	5796	Группа 1: стандартная адъювантная гормонотерапия (5 лет) + палбоциклиб 125 мг (2 года). Группа 2: стандартная адъювантная гормонотерапия (5 лет) Group 1: standard adjuvant endocrine therapy (5 years) + palbociclib 125 mg (2 years). Group 2: standard adjuvant endocrine therapy (5 years)

**Примечание.** PO – резидуальная опухоль, PMЖ – рак молочной железы, ТНPMЖ – трижды негативный рак молочной железы, ЭР – рецепторы эстрогенов, ГР – рецепторы гормонов.

Note. RT – residual tumor, BC – breast cancer, TNBC – triple-negative breast cancer, ER – estrogen receptors, HR – hormone receptors.

В исследовании OLYMPIA, которое было упомянуто выше, пациентки с резидуальным *BRCА*-ассоциированным ЭР<sup>+</sup> РМЖ и ТНРМЖ ( $n = 1838$ ) получают олапариб или плацебо в постнеоадьювантном режиме. Целью исследования является оценка эффективности ингибиторов PARP у больных, подвергшихся НХТ по поводу ЭР<sup>+</sup> РМЖ или ТНРМЖ с высоким риском рецидива (см. таблицу). Результаты исследования ожидаются к 2028 г. [14].

Первое в мире испытание, напрямую сравнивающее неоадьювантную эндокринотерапию и химиотерапию (антрациклины + таксаны), было проведено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2000–2003 гг. Исследование показало явную тенденцию к улучшению показателей безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ у пациенток, получавших неоадьювантную эндокринотерапию, по сравнению с пациентками, получавшими НХТ (72,8 % против 53,9 %,  $p = 0,062$ ) [23].

#### Перспективные маркеры, определяющие тактику постнеоадьювантного лечения резидуального рака молочной железы

Необходимо отметить, что лекарственный патоморфоз является достаточно важным, но не универсальным прогностическим маркером, так как даже полный регресс опухоли не всегда ассоциирован с улучшением показателей выживаемости, а отсутствие рСR не всегда (особенно при люминальных формах РМЖ) ухудшает прогноз заболевания. В связи с этим изучаются другие маркеры, определяющие резистентность опухоли, влияющие на прогноз заболевания и позволяющие предсказать чувствительность к тому или иному виду лечения. Особое значение эти маркеры приобретают при резидуальном РМЖ. Их главная задача – идентифицировать группу пациенток, которые могут получить максимальную пользу от постнеоадьювантного системного лечения.

**Индекс RCB.** Оценка ложа остаточной опухоли (индекс RCB) позволяет получить сведения о непосредственном эффекте НХТ и о прогнозе заболевания [24, 25]. Шкала индекса RCB включает 4 категории лекарственного патоморфоза, который градируется на основании морфологического анализа нескольких параметров остаточной опухоли: размера и клеточности опухолевого ложа, числа и максимального размера пораженных подмышечных лимфатических узлов. Категория RCB 0 трактуется как полный морфологический регресс, RCB III – как выраженная остаточная опухоль с высоким риском прогрессирования заболевания. Таким образом, увеличение категории ассоциировано с повышением риска рецидива РМЖ. При RCB I риск рецидива крайне низок вне зависи-

мости от предшествующей системной терапии и примерно соответствует риску рСR (RCB 0). В результате у данной группы пациенток можно отказаться от назначения постнеоадьювантной химиотерапии, в то время как при RCB II/III требуется дополнительное системное лечение, в том числе включение больных в клинические исследования. Необходимо отметить, что более точные прогностические данные можно получить при использовании комбинации индекса RCB с уровнем Ki-67, статусом ЭР и ПР, степенью злокачественности опухоли и уровнем опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) [26]. В частности, интегрированная оценка RCB и Ki-67 (residual proliferative cancer burden, RPCB), по данным исследования F. Miglietta и соавт. [27] ( $n = 130$ ), может выступать надежным прогностическим маркером при резидуальном ЭР<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> РМЖ, учитывая то, что категории RPCB (рСR, I–III) по сравнению с категориями RCB более достоверно коррелируют с показателями как безрецидивной ( $p = 0,041$  против  $p = 0,155$ ), так и общей выживаемости ( $p < 0,001$  против  $p = 0,023$ ).

**Ki-67.** Для определения прогноза и тактики адьювантного лечения при ЭР<sup>+</sup> РМЖ, помимо лекарственного патоморфоза, в настоящее время используют геномное тестирование (например, OncotypeDX) и динамическую оценку индекса пролиферации Ki-67 [28–30].

Из результатов, полученных в рамках исследований IMPACT и АТАС, следует, что динамика индекса пролиферации Ki-67 позволяет говорить об эффективности лечения. Этот маркер коррелирует с уровнем ЭР: их высокие уровни в большинстве случаев характеризуются снижением индекса после неоадьювантной эндокринотерапии. Высокий индекс Ki-67, сохраняющийся через 2 нед после начала неоадьювантной эндокринотерапии, транслируется в ухудшение показателей безрецидивной выживаемости [30].

В целом ряде исследований оценено влияние данного маркера на безрецидивную выживаемость. Его значение учитывается при оценке предоперационного эндокринного прогностического индекса (preoperative endocrine prognostic index, PEPI). На основании исследования операционного препарата оцениваются патоморфологический размер опухоли, статус лимфатических узлов, ЭР/ПР-статус и уровень Ki-67. Пациентки с PEPI 0 имеют наилучший ответ на неоадьювантную эндокринотерапию и, соответственно, лучший прогноз заболевания. По данным исследования ACOSOG Z1031, PEPI 0 при люминальном А и В подтипах РМЖ зарегистрирован в 27,1 и 10,7 % случаев соответственно. Более того, при люминальном А подтипе отмечено наиболее значимое снижение показателя Ki-67 через 2–4 нед после начала эндокринотерапии по сравнению с люминальным В подтипом (32,9 и 16,7 % соответственно). Пациентки с менее пролиферирующими

опухолями имели наилучший ответ при проведении неoadъювантной эндокринотерапии, в отличие от НХТ. Частота рецидивов при 5-летнем наблюдении в группе больных, подвергавшихся на предоперационном этапе гормонотерапии, при РЕРИ 0 не превышала 3,6 %. Таким образом, оценка Ki-67 и РЕРИ может быть инструментом, позволяющим в определенной мере прогнозировать чувствительность опухоли к постнеoadъювантной эндокринотерапии [31].

Необходимо учитывать, что в большинстве случаев ЭР/ПР<sup>+</sup> РМЖ регистрируется РЕРИ >0, т.е. ожидается незначительный ответ или отсутствие ответа на эндокринотерапию. Однако это не означает, что при отсутствии ответа на эндокринотерапию химиотерапия будет эффективна. В исследовании Z1031 переключение на НХТ в случае с высоким Ki-67 (>10 %) не привело к существенному увеличению частоты достижения рСР и улучшению прогноза. Это противоречит гипотезе о высокой эффективности полихимиотерапии у больных ЭР/ПР<sup>+</sup> РМЖ при развитии или исходной (первичной) гормонорезистентности.

Таким образом, в исследованиях показано, что снижение уровня Ki-67 в резидуальной опухоли (по сравнению с базовым показателем) является благоприятным прогностическим признаком, указывающим на улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Однако в качестве предиктора эффективности постнеoadъювантного лечения данный фактор пока использовать нецелесообразно, так как его прогностическая значимость изучена в основном в ретроспективных работах. Кроме того, отсутствие стандартизированной оценки некоторых параметров опухоли, в том числе Ki-67, пока не позволяет внедрить такой вариант оценки в рутинную практику [24].

**ТЛ.** Уже давно подтверждена роль иммунной системы в регулировании опухолевого роста, и только в последнее время широкое распространение получило изучение микроокружения опухоли, в частности исследование влияния ТЛ на контроль опухолевого роста, прогноз и чувствительность к системному лечению при РМЖ [32, 33]. Одним из механизмов эффекта химиотерапии является индукция иммунного ответа, опосредованного воздействием на опухоль дендритных клеток и цитотоксических лейкоцитов, активированных за счет высвобождения антигенов при гибели опухолевой клетки. В результате уровень ТЛ может меняться в ходе цитотоксического лечения, в том числе и неoadъювантной терапии.

По данным ряда исследований, уровень ТЛ является предиктором ответа на НХТ, а также фактором прогноза при определенных подтипах РМЖ. ТЛ обнаруживаются при всех биологических подтипах РМЖ: с наибольшей частотой – при ТНРМЖ (20 %) и HER2-сверхэкспрессирующем РМЖ (16 %), реже – при люминальных подтипах (6 %) [34].

Уровень ТЛ в опухолевой ткани и строме коррелирует с экспрессией соответствующих иммунных генов (сигнатур). Выявлено, что уровень этих генных сигнатур (ТЛ-GS) также коррелирует с прогнозом при РМЖ и позволяет оценить чувствительность к системному лечению, в том числе к НХТ. В частности, рСР ассоциирован с высоким уровнем генных сигнатур. Так, по данным М. Kochi и соавт. (2018), выявлены различия в уровнях связанных с ТЛ сигнатур при достижении рСР и резидуальной опухоли при всех подтипах РМЖ, кроме люминального А. В последнем случае эффект неoadъювантного лечения не зависел от уровня экспрессии ТЛ-GS [33].

В исследовании NeoALTTO оценены базовые уровни ТЛ у больных HER2<sup>+</sup> РМЖ, подвергшихся на неoadъювантном этапе таргетной терапии, включающей в том числе трастузумаб и полихимиотерапию. В группе пациенток с исходным уровнем ТЛ >5 % зарегистрирована максимальная частота достижения рСР [35]. С другой стороны, в исследовании А.С. Наму и соавт., наоборот, снижение уровня ТЛ у больных HER2<sup>+</sup> РМЖ коррелировало с увеличением частоты достижения рСР [36]. В работе Е. Perez и соавт. [26] пациентки с HER2<sup>+</sup> РМЖ в адъювантном режиме получали химиотерапию антрациклинами и таксанами ± трастузумаб. Показатели безрецидивной выживаемости улучшились при добавлении трастузумаба в группе больных с низким уровнем ТЛ (с 64,5 до 80,1 %) и были, хотя и недостоверно, хуже в группе с высоким уровнем ТЛ (с 90,9 до 80 %). Таким образом, роль ТЛ в прогнозе HER2<sup>+</sup> РМЖ противоречива и может зависеть от терапии трастузумабом.

В работе J.M. Balko и соавт. (SABCS 2019, P3-08-15) изучено влияние НХТ на изменение иммунного микроокружения опухоли при различных подтипах РМЖ ( $n = 83$ ). В протоколе оценены уровень стромальных ТЛ и геномный профиль опухоли до и после НХТ в аспекте влияния данных маркеров на безрецидивную и общую выживаемость. Оказалось, что высокий уровень ТЛ после НХТ (>30 %) имеет прогностическое значение только при ТНРМЖ (для безрецидивной выживаемости  $p = 0,019$ , для общей выживаемости  $p = 0,05$ ) и не влияет на прогноз при других подтипах (для безрецидивной выживаемости  $p = 0,28$ , для общей выживаемости  $p = 0,78$ ). Уровень ТЛ до НХТ также не имеет прогностического значения при не-ТНРМЖ, что, скорее, связано с исключением из анализа больных с рСР. При анализе молекулярного профиля не выявлено влияния изменения экспрессии генов на прогноз в группе пациенток с не-ТНРМЖ, в то время как при ТНРМЖ зарегистрированы изменения в 12 и 204 генах, ассоциированные с безрецидивной и общей выживаемостью соответственно. Таким образом, дополнительный иммунологический эффект НХТ главным образом ограничен ТНРМЖ [28].

В настоящее время более важной считается оценка не общего пула TIL, а соотношения различных фракций TIL, в частности соотношения CD8<sup>+</sup> и FOXP3<sup>+</sup>, т.е. концентраций цитотоксических и регуляторных лимфоцитов в микроокружении опухоли.

В исследовании М. Miyashita и соавт. [37] у больных ТНРМЖ оценено соотношение CD8<sup>+</sup>/FOXP3<sup>+</sup> до лечения и в резидуальной опухоли. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 72 % при высоком соотношении лимфоцитов и только 40 % — при низком. В похожем исследовании F. Liu и соавт. высокая концентрация FOXP3<sup>+</sup> в резидуальной опухоли сопровождалась ухудшением как безрецидивной, так и общей выживаемости [38]. В работе S. Ladoire и соавт. [39], включавшей больных HER2<sup>+</sup> и HER2<sup>-</sup> РМЖ, оценено влияние соотношения CD8<sup>+</sup>/FOXP3<sup>+</sup> на прогноз. Оказалось, что высокий показатель соотношения с большей достоверностью, чем pCR, коррелировал с улучшением общей выживаемости в группе больных HER2<sup>+</sup> РМЖ. Таким образом, уровень TIL играет значимую роль в прогнозе и лечении РМЖ, однако при оценке данного показателя необходимо учитывать подтип опухоли, фракцию лимфоцитов, а также проводимое системное лечение.

Панель экспертов St. Gallen (2019) рекомендует рутинно оценивать уровень TIL при ТНРМЖ, учитывая высокую прогностическую значимость данного маркера. Однако эксперты пока не поддерживают использование TIL в качестве теста для выбора варианта неoadъювантного или адъювантного лечения при данном подтипе РМЖ [10].

Более точные сведения о прогнозе дает комбинированная оценка морфологических и иммунологических характеристик опухоли. По данным Y. Asano и соавт., интегрированная оценка TIL и RCB обладает высокой чувствительностью при прогнозировании риска рецидива после НХТ [40]. Выявлены достоверные отличия показателей выживаемости в группах пациенток с RCB-TIL<sup>+</sup> и RCB-TIL<sup>-</sup> резидуальными опухолями при всех подтипах РМЖ с наиболее значимыми отличиями в группах больных ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup> РМЖ.

По данным S. Luen и соавт., повышенный уровень TIL в резидуальной опухоли при ТНРМЖ и HER2-сверхэкспрессирующем подтипе ассоциирован с улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости. Прогностическое значение данного маркера коррелировало с категорией RCB. Наиболее достоверные отличия в показателях выживаемости в зависимости от уровня TIL выявлены при RCB II, в то время как при RCB I/III не отмечено прогностического значения данного фактора. При RCB I показатели выживаемости были высокими вне зависимости от уровня TIL, а при RCB III — низкими при тех же условиях. Эти данные говорят о возможности диффе-

ренцированно подходить к постнеoadъювантному лечению больных с остаточной опухолью: при благоприятном прогнозе (RCB 0/I, RCB II TIL<sup>+</sup>) рекомендовать только стандартное адъювантное лечение (например, гормонотерапию, лучевую терапию), а при высоком риске рецидива (RCB II TIL<sup>-</sup>, RCB-III) применять дополнительное агрессивное лечение, в том числе включать пациенток в протоколы клинических исследований [41].

Международная рабочая группа (International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer, 2018) предложила включить оценку уровня TIL в комбинации с RCB в качестве маркера для более точной оценки риска рецидива после НХТ [42].

**PD-L1.** В работе S. Chen и соавт. оценена взаимосвязь экспрессии PD-L1 и уровня TIL, а также влияние этих маркеров на отдаленные результаты лечения у пациенток, подвергшихся неoadъювантному лечению и не достигших pCR [43]. Уже известно, что экспрессия CD8 ассоциирована с благоприятным прогнозом, в то время как экспрессия FOXP3 и PD-L1 ухудшает прогноз заболевания. В данном исследовании сочетание высокого уровня экспрессии PD-L1 и низкого уровня экспрессии CD8 ухудшало показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости. По отдельности данные факторы также имели прогностическое значение. Однако наибольшее прогностическое значение уровень экспрессии PD-L1 имел при ТНРМЖ. При высокой экспрессии PD-L1 показатели выживаемости больных ТНРМЖ достоверно снижались. Данный маркер позволяет выделить 2 группы риска рецидива и смерти среди больных ТНРМЖ. Поскольку больные группы высокого риска резистентны к химиотерапии, применение иммунотерапии у данных пациенток может явиться одной из опций, улучшающих показатели выживаемости. В частности, ингибитор PD-1 пембролизумаб может рассматриваться в качестве адъювантного компонента лечения таких больных. В настоящее время исследуется ингибитор PD-1 атезолизумаб [44–46].

В исследовании SWOG S1418/NRG BR 006 планируется оценить эффективность и безопасность пембролизумаба у больных ( $n = 1000$ ) с резидуальным ТНРМЖ [46]. Пациенток с резидуальной опухолью размером >1 см и/или положительными аксиллярными лимфатическими узлами после неoadъювантного лечения рандомизируют на 2 группы: пембролизумаб или наблюдение. Лучевая терапия может быть рекомендована в обеих группах по показаниям. Результаты исследования ожидаются к 2026 г. (см. таблицу).

**Молекулярный профиль при резидуальном РМЖ.** При назначении лечения в постнеoadъювантном периоде необходимо учитывать, что молекулярный профиль опухоли в ходе системного лечения может меняться. По данным P. Veitsch и соавт., результаты

геномного тестирования (MammaPrint и BluePrint) показали, что изменение молекулярного профиля после неoadъювантного лечения касается всех биологических подтипов РМЖ, но в меньшей степени — люминального А [47]. Эти изменения в конечном итоге могут влиять и на риск рецидива. С одной стороны, в определенных подгруппах больных риск рецидива может стать ниже после НХТ, что говорит об элиминации наиболее злокачественных субклонов, а с другой — в остаточной опухоли могут сохраняться субклоны, резистентные к химиотерапии. В частности, при потере экспрессии генов HER2 и генов, ответственных за экспрессию ЭР/ПР, может снижаться чувствительность к таргетному лечению. Химиотерапевтические агенты приводят к селекции субклонов клеток опухоли, резистентных к последующей терапии. При сохранении же гормоночувствительности при люминальном РМЖ можно в адъювантном режиме ограничиться эндокринотерапией без полихимиотерапии или таргетной терапии. Потеря мутаций *TP53* и *PI3K* после НХТ улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [48]. В исследовании М. Hattori и соавт. обнаружено, что после полихимиотерапии примерно в 50 % случаев происходит потеря амплификации *ERBB2* в резидуальной опухоли, в то время как частота мутации *CDK* возрастает в несколько раз. Это говорит о возможности применения ингибиторов *CDK* при HER2<sup>-</sup> ЭР/ПР<sup>+</sup> резидуальном РМЖ. Однако необходимо учитывать и тот факт, что изменение молекулярного профиля может носить транзитный характер [49].

Наибольшая частота мутаций (высокая мутационная нагрузка) отмечается при ТНРМЖ. При данном подтипе отсутствие ответа на неoadъювантное лечение обусловлено первичной и приобретенной химиорезистентностью, что, скорее всего, связано с высоким уровнем хромосомной нестабильности. Встречаются как количественные, так и структурные хромосомные нарушения. Кроме того, нередко регистрируются мутации *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN*, *MCL* [50–53].

На основании оценки геномного профиля ТНРМЖ является наиболее гетерогенным среди всех подтипов опухоли: внутри него можно выделить 6 и даже более вариантов, каждый из которых обладает своей чувствительностью к химиотерапии [54].

Учитывая, что сверхэкспрессия и мутация ряда генов (*MYC*, *MCL1*, *JAK2*, *CCND1*, *DUSP4*, *PI3K*) определяют механизмы резистентности к стандартному лечению и являются причиной резидуального РМЖ, их обнаружение до и/или после НХТ может быть в перспективе использовано для выбора таргетной терапии в адъювантном режиме. Уже доказана целесообразность применения ингибиторов *PI3K*, *AKT*, *mTOR*, *PARP*, *CDK*-*MEK* при соответствующих геномных изменениях.

Помимо оценки молекулярного профиля опухоли большую популярность приобретают жидкостная биопсия и изучение прогностической значимости циркулирующих опухолевых клеток и опухолевых ДНК (circulating DNA, cDNA) в плазме крови. Их наличие сопровождается снижением показателей безрецидивной и общей выживаемости [55]. cDNA после НХТ выявляются в среднем на 7,9 мес раньше клинических проявлений рецидива [56].

В работе У.Н. Chen и соавт. [57] был изучен молекулярный профиль 38 пациенток с резидуальным ТНРМЖ, и в 33 случаях выявлена по крайней мере одна из мутаций (*TP53*, *PI3K*, *AKT1*). Кроме того, у этих же больных проведено тестирование cDNA на наличие вышеуказанных мутаций. В 4 случаях обнаружено совпадение мутаций. Интересно, что при выявлении cDNA частота рецидивов достигла 100 %, в то время как при отсутствии данного маркера рецидив возник лишь в 26 % случаев.

Таким образом, оценка cDNA позволяет определить мутационный профиль резистентных к системному лечению опухолевых клеток и выделить группу пациенток с высоким риском рецидива, которые нуждаются в дополнительном системном лечении, в том числе в рамках клинических исследований. Пока говорить о рутинном использовании cDNA в качестве прогностического или предиктивного маркера при резидуальном РМЖ рано, так как полученные на сегодняшний день данные основаны на результатах сравнительно небольших исследований. В перспективе требуется проведение более крупных проспективных клинических исследований.

### Заключение

Широкое внедрение неoadъювантного системного лечения при потенциально операбельном раннем РМЖ позволяет идентифицировать больных с высоким риском рецидива, которым требуется дополнительное (адъювантное) лечение. Пока нет стандартов терапии резидуального РМЖ, однако на основании данных ряда рандомизированных исследований могут быть предложены опции системного лечения:

- целесообразно завершение курса стандартной терапии в адъювантном режиме при частичном лекарственном патоморфозе опухоли (если курс не завершен на предоперационном этапе);
- при резидуальном люминальном А РМЖ показано назначение или продолжение гормонотерапии в адъювантном режиме;
- при резидуальном HER2<sup>+</sup> РМЖ после неoadъювантного лечения, включающего комбинации химиотерапии с тастузумабом (± пертузумаб), может быть рекомендована адъювантная терапия Т-DM1 (14 циклов). При отмене Т-DM1 в связи с токсичностью возможен переход на трастузумаб (± пертузумаб);

- при резидуальном ТНРМЖ после неoadьювантного лечения алкилирующими агентами, таксан- и антрациклинсодержащими схемами может быть рекомендована адьювантная терапия капецитабином;
- при HER2<sup>+</sup> ЭР/ПР<sup>+</sup> резидуальном РМЖ после адьювантной трастузумабсодержащей терапии в группе больных высокого риска может рассматриваться вопрос о назначении нератиниба (преимущества нератиниба и его токсический профиль после терапии пертузумабом и Т-DM1 неизвестны);
- при лечении резидуального ЭР/ПР<sup>+</sup> РМЖ необходимо учитывать, что отсутствие эффекта краткосрочной неoadьювантной гормонотерапии не является надежным маркером, требующим перехода на полихимиотерапию, однако при сочетании резидуальной опухоли с отсутствием снижения уровня Ki-67 и другими неблагоприятными факторами

- прогноза (например, >4 пораженных лимфатических узлов) рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии с последующей гормонотерапией. В качестве альтернативы у этой группы пациентов исследуется применение ингибиторов CDK;
- при потере после НХТ экспрессии HER2 адьювантную таргетную терапию целесообразно назначать с учетом первичного статуса данного маркера;
  - в перспективе после получения достоверных результатов клинических исследований о прогностическом и предиктивном значении статуса TIL, PD-L1, мутаций *BRCA*, *P TEN*, амплификации CDK, мутационной нагрузки и уровня микросателлитной нестабильности при резидуальном РМЖ в алгоритм лечения будут включаться ингибиторы контрольных точек иммунитета, а также ингибиторы CDK, PARP, PIK3K, АКТ, mTOR и др.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188–94. DOI: 10.1093/jnci/dji021.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, openlabel, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791–800.
- 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;24:2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
- Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164–72.
- Esserman L.J., Berry D.A., DeMichele A. et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL—CALGB 150007/150012, ACRIn 6657. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3242–9.
- 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;30:1796–804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
- Masuda N., Lee S.J., Ohtani S. et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147–59.
- Natori A., Ethier J.L., Amir E. et al. Capecitabine in early breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2017;77:40–7.
- Zhang Z.C., Xu Q.N., Lin S.L. et al. Capecitabine in combination with standard (Neo) adjuvant regimens in early breast cancer: survival outcome from a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0164663. DOI: 10.1371/journal.pone.0164663.
- Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S. et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30(10):1541–57. DOI: 10.1093/annonc/mdz235.
- Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. и др. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы. Под ред. проф. В.Ф. Семиглазова. М.: СИМК, 2020. 272 с. [Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. et al. International guidelines for the treatment of breast cancer. Moscow: SIMK, 2020. 272 p. (In Russ.).]
- Platinum based chemotherapy or capecitabine in treating patients with residual triple-negative basal-like breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445391>.
- Miller K., Tong Y., Jones D.R. et al. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: final efficacy results of Hoosier Oncology Group BRE09-146. *J Clin Oncol* 2015;33:1082.
- Olaparib as adjuvant treatment in patients with germline *BRCA* mutated high risk HER2 negative primary breast cancer (OLYMPIA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823?term=02032823&draw=2&rank=1>.
- Martin M., Holmes F.A., Ejlersen B. et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1688–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
- Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617–28.
- Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P. et al. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: KATHERINE subgroup analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1101>.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus

- palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
19. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of firstline ribociclib + letrosol in hormone receptor-positive (HR<sup>+</sup>), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2<sup>-</sup>) advanced breast cancer (ABC). ASCO-2017. Abstr. 1038.
  20. Sledge G.W., Toi M., Neven P. et al. MONARCH-2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;(25):2874–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
  21. A study of palbociclib in addition to standard endocrine treatment in hormone receptor positive HER2 normal patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy and surgery(PENELOPE-B). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01864746?term=NCT01864746&draw=2&rank=1>.
  22. Palbociclib collaborative adjuvant study(PALLAS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02513394>.
  23. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(2):244–54. DOI: 10.1002/cncr.22789.
  24. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414–22. DOI:10.1200/JCO.2007.10.6823.
  25. Symmans W.F., Wei C., Gould R. et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2017;35:1049–60. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.1010.
  26. Perez E.A., Ballman K.V., Tenner K.S. et al. Association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 Adjuvant Trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer. *AMA Oncol* 2016;2(1):56–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3239.
  27. Miglietta F., Tsvetkova V., Dieci M.V. et al. Validation of residual proliferative cancer burden(RPCB) as a predictor of long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy in hormone-receptor positive/HER2 negative breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1430>.
  28. Balko J.M., Nixon M., Gonzalez-Ericsson P.I. et al. Immunologic correlates of long-term outcome in the residual disease of triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/977>.
  29. Prihantono P., Hatta M., Binekada C. et al. Ki-67 expression by immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction as predictor of clinical response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Oncol* 2017;2017:6209849. DOI: 10.1155/2017/6209849.
  30. Sinn H.P., Schneeweiss A., Keller M. et al. Comparison of immunohistochemistry with PCR for assessment of ER, PR, and Ki-67 and prediction of pathological complete response in breast cancer. *BMC Cancer* 2017;17:124.
  31. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J. et al. Ki-67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 trial (Alliance). *J Clin Oncol* 2017;35:1061–9.
  32. Savas P., Salgado R., Denkert C. et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:228–41. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.215.
  33. Kochi M., Iwamoto T., Niikura N. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs)-related genomic signature predicts chemotherapy response in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:39–47. DOI: 10.1007/s10549-017-4502-3.
  34. Wang Y., Waters J., Leung M.L. et al. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature* 2014;512:155–60. DOI: 10.1038/nature13600.
  35. Salgado R., Denkert C., Campbell C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol* 2015;1(4):448–54. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0830.
  36. Hamy A.S., Pierga J.Y., Sabaila A. et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free in HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28:2233–40.
  37. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K. et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> and FOXP3<sup>+</sup> lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res BCR* 2015;17:124. DOI: 10.1186/s13058-015-0632-x.
  38. Liu F., Li Y., Ren M. et al. Peritumoral FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cell is sensitive to chemotherapy while intratumoral FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cell is prognostic predictor of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:459–67. DOI: 10.1007/s10549-012-2132-3.
  39. Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S. et al. *In situ* immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol* 2011;224:389–400.
  40. Asano Y., Kashiwagi S., Goto W. et al. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer* 2017;17:888. DOI: 10.1186/s12885-017-3927-8.
  41. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V. et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(2):236–42. DOI: 10.1093/annonc/mdy547.
  42. Dieci M.V., Radosevic-Robin N., Fineberg S. et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018;52(Pt 2):16–25. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
  43. Chen S., Wang R.X., Liu Y. et al. PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 2017;140(6):1384–95. DOI: 10.1002/ijc.30552.
  44. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C. et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2460–7.
  45. Pascual T., Villagrana P., Vidal M.J. et al. Combination of talimogene laherparepvec(T-VEC) with atezolizumab in patients with residual breast cancer after standard neoadjuvant multi-agent chemotherapy. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1792>.
  46. Pembrolizumab in treating patients with triple-negative breast cancer. Available at:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02954874?term=SWOG+S1418&draw=2&rank=1>.
47. Beitsch P., Whitworth P., Baron P. et al. Genomic impact of neoadjuvant therapy on breast cancer: incomplete response is associated with altered diagnostic gene signatures. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3317–23. DOI: 10.1245/s10434-016-5329-6.
  48. Jiang Y.Z., Yu K.D., Bao J. et al. Favorable prognostic impact in loss of *TP53* and *PIK3CA* mutations after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 2014;74:3399–407.
  49. Hattori M., Huo D. et al. Comparative analysis of genomic landscape reveals heterogeneity in HER2-positive primary breast cancers and residual disease following neoadjuvant therapy. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2019.
  50. Balko J.M., Giltmane J.M., Wang K. et al. Molecular profiling of the residual disease of triplenegative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets. *Cancer Discov* 2014;4.2:232e45.
  51. Denkert C., Liedtke C., Tutt A., von Minckwitz G. Molecular alterations in triplenegative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet* 2017;389(10087):2430e42. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
  52. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61e70.
  53. Brasó-Maristany F., Filosto S., Catchpole S. et al. PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer. *Nat Med* 2016;22(11):1303e13.
  54. Wein L., Loi S. Mechanisms of resistance of chemotherapy in early-stage triple negative breast cancer (TNBC). *Breast* 2017;34(Suppl 1):S27–30.
  55. Garcia-Murillas I., Schiavon G., Weigelt B. et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med* 2015;7:302ra133. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab0021.
  56. Riva F., Bidard F.-C., Houy A. et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem* 2017;63:691–9.
  57. Chen Y.H., Hancock B.A., Solzak J.P. et al. Nextgeneration sequencing of circulating tumor DNA to predict recurrence in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:24. DOI: 10.1038/s41523-017-0028-4.

**Вклад авторов**

В.В. Семиглазов: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
А.А. Натопкин: написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

V.V. Semiglazov: article writing, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
A.A. Natopkin: article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

## Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы. Механизм действия и клиническое применение

Д.С. Долгашева<sup>1,2</sup>, А.М. Певзнер<sup>1,2</sup>, М.К. Ибрагимова<sup>1</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1</sup>, М.М. Цыганов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 36

**Контакты:** Дарья Сергеевна Долгашева [normikus.18.97@gmail.com](mailto:normikus.18.97@gmail.com)

Известно, что в настоящее время ингибиторы PARP активно применяются при лечении опухолей женской репродуктивной системы. Было представлено огромное количество исследований, доказывающих эффективность PARP-ингибиторов в терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. Установлено, что мутации в генах BRCA1 и BRCA2 характерны и для рака молочной железы (PMЖ). Однако ингибиторы PARP редко применяются в клинической практике при лечении PMЖ. На данный момент только олапариб стал первым ингибитором PARP, одобренным для лечения метастатического PMЖ. В представленном обзоре приведены данные за последние 10 лет, показывающие высокую эффективность PARP-ингибиторов при лечении злокачественных новообразований молочной железы. В 7 из 28 проанализированных исследований положительные результаты были достигнуты при комбинированном лечении химиотерапевтическими препаратами и ингибиторами PARP. Так, например, в 2 работах при лечении BRCA-ассоциированного PMЖ ответ на терапию у пациенток составил 72,5–73,2 %. Таким образом, ингибиторы PARP представляют большой интерес и имеют практическую ценность при лечении больных PMЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, PARP1, ингибиторы, химиотерапия, эффект лечения, выживаемость без прогрессирования

**Для цитирования:** Долгашева Д.С., Певзнер А.М., Ибрагимова М.К. и др. Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы. Механизм действия и клиническое применение. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):55–64.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-55-64



### PARP1 inhibitors in breast cancer therapy. Mechanism of action and clinical use

D.S. Dolgasheva<sup>1,2</sup>, A.M. Pevzner<sup>1,2</sup>, M.K. Ibragimova<sup>1</sup>, N.V. Litvyakov<sup>1</sup>, M.M. Tsyganov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncology Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences;  
5 Kooperativniy Lane, Tomsk 634009, Russia;

<sup>2</sup>National Tomsk State Research University; 36 Lenin Avenue, Tomsk 634050, Russia

It is known that currently PARP inhibitors are actively used in the treatment of tumors of the female reproductive system. A large number of studies have been presented demonstrating the effectiveness of PARP inhibitors in the treatment of BRCA-associated ovarian cancer. It was found that mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are also characteristic of breast cancer (BC). However, PARP inhibitors are rarely used in clinical practice in the treatment of BC. So far, only olaparib has become the first PARP inhibitor approved for the treatment of metastatic BC. This review presents data over the past ten years showing the high efficiency of PARP inhibitors in the treatment of malignant neoplasms of the mammary gland. In 7 of 28 studies analyzed, positive results were achieved with combined treatment with chemotherapeutic drugs and PARP inhibitors. So, for example, in two studies in the treatment of BRCA-associated BC, the response to treatment in patients was 72.5–73.2 %. Thus, PARP inhibitors are of great interest and are of practical value in the treatment of patients with BC.

**Key words:** breast cancer, PARP1, inhibitors, chemotherapy, treatment effect, progression-free survival

**For citation:** Dolgasheva D.S., Pevzner A.M., Ibragimova M.K. et al. PARP1 inhibitors in breast cancer therapy. Mechanism of action and clinical use. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):55–64. (In Russ.).

### Введение

На сегодняшний день установлено, что при лечении злокачественных новообразований в ответ на действие различных химиотерапевтических агентов в опухолевых клетках происходит процесс репарации ДНК,

реализуемый сложной системой различных путей и механизмов исправления повреждений. Основную роль в поддержании целостности генома играет процесс модификации гистонов и ядерных белков полимерами АДФ-рибозы, катализируемыми ДНК-зависимыми

поли-(АДФ-рибоза)-полимеразами (poly-(ADP-ribose)-polymerases, PARP). Впервые этот процесс был обнаружен Р. Chambon и соавт. в 1963 г. [1–3] и получил название «поли-АДФ-рибозилирование».

Семейство PARP обнаружено у различных групп эукариот и включает 18 белков, кодируемых различными генами и имеющих единый консервативный каталитический домен [4]. В зависимости от длительности генотоксического стресса активация PARP может стимулировать как защитные реакции, так и гибель клеток по пути апоптоза или некроза. Пожалуй, самым известным и широко изученным представителем семейства PARP является ядерный белок PARP1, принимающий участие в различных клеточных процессах, таких как репарация ДНК, рекомбинация, репликация и др. Кодирующий данный белок ген *PARP1* локализуется на длинном плече хромосомы 1 (1q42.12). PARP1 способен восстанавливать структуру ДНК в местах одно- и двунитевых разрывов. При взаимодействии данного белка с участками, содержащими разрывы, его активность возрастает. Соответственно, чем больше повреждений содержит ДНК, тем выше активность PARP1. Однако чрезмерная активность данного белка приводит к дефициту  $NAD^+$  и АТФ в клетке, что в дальнейшем ведет к энергетической недостаточности и апоптозу клетки [5, 6].

Ферменты PARP1 активируются в ответ на повреждения ДНК. Фермент «узнает» разрыв, связывается с его концами за счет «цинковых пальцев» и синтезирует олиго- или поли-АДФ-рибозные цепочки, которые ковалентно связываются с акцепторными белками или с собственной молекулой путем перемещения единицы АДФ-рибозы от  $NAD^+$ . Благодаря этому в месте разрыва происходит декомпактизация хроматина, что облегчает доступ ферментам репарации. Было показано, что в опухолевых клетках под воздействием химиотерапевтических агентов активно вырабатываются PARP. Исходя из этого, было высказано предположение, что ингибирование процесса поли-АДФ-рибозилирования должно быть сопряжено с эффективностью химиотерапии [7].

Первоначально считалось, что ингибиторы PARP могут быть использованы для усиления химиотерапии, однако исследования показали, что PARP-ингибиторы значительно снижают выживаемость клеток с гомозиготными мутациями генов *BRCA1* или *BRCA2*. Этот факт открыл новые возможности лечения злокачественных новообразований, и в частности рака яичников (РЯ) [8–10]. Было установлено, что клетки с дефектными белками *BRCA1/2* неспособны к восстановлению двухцепочечных разрывов ДНК посредством процесса гомологичной рекомбинации и полагаются на другие пути для восстановления повреждений ДНК, в частности путь PARP, который обнаруживает разрывы одной нити ДНК и активирует ряд эффекторных

белков для инициации репарации. Ингибирование PARP в присутствии дефицита гомологичной рекомбинации приводит к гибели клеток от грубого генетического расстройства вследствие процесса, который носит название «синтетическая летальность» [11].

На сегодняшний день ингибиторы PARP нашли применение при лечении РЯ (в том числе *BRCA*-ассоциированного). В частности, применение таких препаратов, как олапариб, показало хорошие результаты. Было показано, что пациентки с *BRCA*-ассоциированным РЯ в 63 % случаев имели клиническое преимущество при лечении олапарибом по сравнению с группой больных без применения ингибиторов PARP. В другом исследовании была показана эффективность еще одного ингибитора PARP – нирапариба. Установлено, что среди пациенток с чувствительным к платине рецидивирующим РЯ выживаемость без прогрессирования заболевания была значительно выше у пациенток, получавших нирапариб, чем у пациенток, получавших плацебо, независимо от наличия или отсутствия мутаций *BRCA1* или статуса дефицита гомологичной рекомбинации. В настоящее время продолжаются поиски новых более эффективных ингибиторов. Относительно недавно еще один препарат был одобрен для лечения пациенток с *BRCA*-ассоциированным РЯ. Рукапариб ингибирует сразу несколько ферментов семейства PARP, оказывая наиболее сильное влияние на PARP1, PARP2 и PARP3. В исследовании было показано, что частота объективного ответа составила 54 %, а медиана выживаемости до прогрессирования – 9,2 мес [12–15].

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество исследований, демонстрирующих положительное действие ингибиторов PARP в терапии РЯ, в том числе *BRCA*-ассоциированного. Но при этом хорошо известно, что мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* характерны не только для РЯ, но и для рака молочной железы (РМЖ) [16]. Многие исследования показывают, что применение ингибиторов PARP при лечении *BRCA1*-ассоциированного РМЖ, как и при РЯ, дает положительные результаты: медиана выживаемости до прогрессирования была на 2,8 мес выше, а риск прогрессирования заболевания или смерти был на 42 % ниже при монотерапии олапарибом, чем при стандартной терапии РМЖ [17–19]. В этом направлении проводится много различных исследований, и целью настоящего обзора был анализ имеющихся исследований применения различных ингибиторов PARP при лечении РМЖ.

#### Механизм действия PARP1

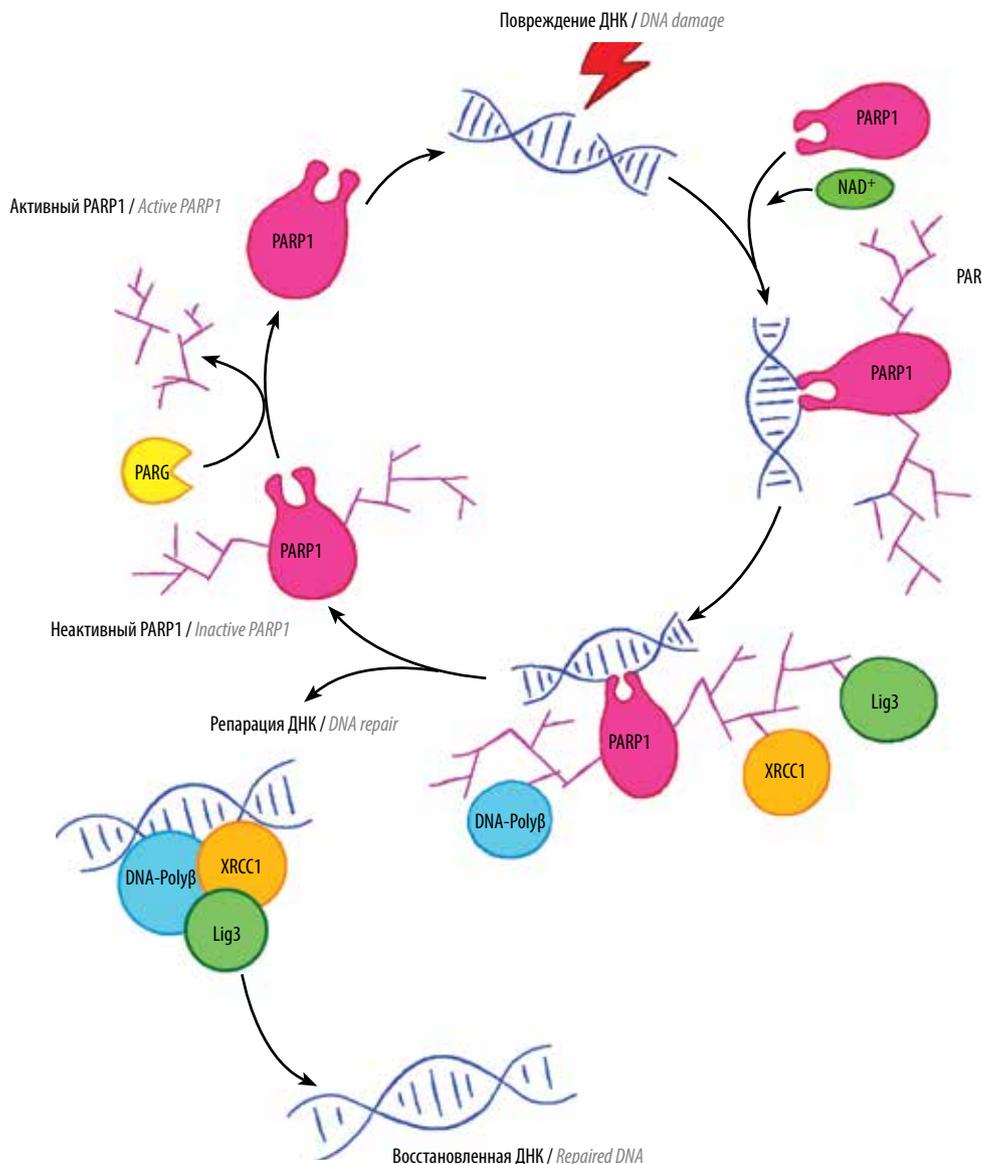
На сегодняшний день механизм действия PARP1 хорошо изучен. PARP1 является наиболее распространенным представителем группы ферментов PARP, он действует как «молекулярный датчик» одноцепочечных разрывов, сигнализируя об этих разрывах и способствуя

их восстановлению. PARP1 активируется при их обнаружении и связывании с областями одноцепочечного повреждения посредством своего ДНК-связывающего домена «цинковых пальцев» (см. рисунок). После связывания с поврежденной ДНК PARP1 увеличивает свою каталитическую активность, использует  $NAD^+$  для создания полимеров поли-(АДФ-рибозы) (PAR) и переносит их в акцепторные белки, включая, таким образом, сам PARP. Это авто-поли-АДФ-рибозилирование рекрутирует различные другие белки к месту повреждения ДНК, инициируя комплекс восстановления. После АДФ-рибозилирования PARP1 претерпевает молекулярные изменения, которые в конечном итоге приводят к снижению его сродства к ДНК. Он высвобождается, «открывая» хроматин и предоставляя

доступ к поврежденному участку белкам комплекса восстановления, который включает в себя такие белки, как ARH3 (АДФ-рибозил-акцептор-гидролаза 3), Lig3 (ДНК-лигаза 3),  $pol\beta$  (ДНК-полимераза бета), XRCC1, BRCA1/2 и др.

При инициации комплекса восстановления PAR связывает XRCC1, каркасный белок. PAR регулирует связывание гистона H1 с хроматином, ослабляя тем самым компактизацию хроматина. Затем фермент поли-(АДФ-рибоза)-гликогидролаза (PARG) удаляет поли-(АДФ-рибоза)-полимер из PARP, тем самым вновь активируя его (см. рисунок) [20].

Существуют и другие пути репарации ДНК, контролируемые различными репаративными белками, такими как ERCC1, BRCA1/2, PALB2 и т. д. Продукт



Механизм PARP1-опосредованной репарации ДНК. PAR – поли-(АДФ-рибоза); Lig3 – ДНК-лигаза 3;  $pol\beta$  – ДНК-полимераза бета  
Mechanism of PARP1-mediated DNA repair. PAR – poly-(ADP-ribose); Lig3 – DNA-ligase 3;  $pol\beta$  – DNA-polymerase beta

гена *ERCC1* относится к группе ферментов, участвующих в эксцизионной репарации нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER). В процессе NER участвуют примерно 30 белков, последовательно формирующих на ДНК комплексы переменного состава [21–23]. При NER удаляются большие участки нуклеотидов вокруг поврежденного основания при его восстановлении.

Белки *BRCA1* и *BRCA2* участвуют в процессе не-гомологичного соединения концов (non-homologous end joining, NHEJ). Этот путь репарации направлен на исправление двунитевых разрывов ДНК. При возникновении двунитевых разрывов белки *BRCA1* и *BRCA2* мобилизуются киназами *ATM* и *CHK2*. *BRCA2* несет *Rad51*, фермент рекомбинации, в сайт *DSB*. Комплекс белков анемии Фанкони, *A*, *C*, *D2*, *E*, *F* и *G* вызывает убиквитинизацию белка *D2* и последующую ассоциацию *D2* с *BRCA1*. Все это в конечном итоге приводит к восстановлению *DSB* с минимальной ошибкой в ДНК. У некоторых пациентов встречаются мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. При наличии повреждений в *BRCA1* или *BRCA2* при восстановлении *DSB* повышается риск хромосомных аберраций [21].

Белок *PALB2* служит молекулярным каркасом для образования белкового комплекса *BRCA*. В исследовании показано, что *PALB2* выступает в качестве мостика, обеспечивающего взаимодействие *BRCA1* и *BRCA2*. Также было установлено, что комплекс *BRCA1*–*PALB2*–*BRCA2* участвует в процессе гомологичной рекомбинации (homologous recombination, HR). В этом процессе *PALB2* играет критическую роль благодаря своей способности привлекать *BRCA2* и *RAD51* к разрывам ДНК [24].

#### Клиническая роль

В обзоре были рассмотрены исследования, показывающие применение различных *PARP*-ингибиторов при лечении РМЖ (см. таблицу).

В представленной таблице обобщены данные (28 исследований, проведенных в период с 2009 по 2020 г.),

полученные за последние 10 лет при исследовании влияния различных *PARP*-ингибиторов на эффект лечения и прогноз РМЖ. Установлено, что результаты исследований сильно варьируют. Показано, что наилучшие результаты достигаются за счет сочетанного действия ингибиторов *PARP* с различными химиотерапевтическими препаратами, такими как гемцитабин, карбоплатин или паклитаксел. Показано, что при комбинированной терапии медиана выживаемости без прогрессирования у пациенток варьирует в диапазоне от 2,1 до 16,6 мес. Эти показатели значительно превышают те, что были получены только при монотерапии олапарибом или талазопарибом (медиана выживаемости 1,8–8,6 мес). Значительные успехи достигнуты в терапии *BRCA*-ассоциированного РМЖ. В частности, в 2 недавних исследованиях объективный ответ на лечение у пациенток составил 72,5–73,2 %, а выживаемость до прогрессирования – 19,3 мес.

Несмотря на это, имеются исследования, где ответа на лечение не было получено ни у одной испытуемой (см. таблицу).

#### Заключение

Таким образом, ингибиторы *PARP* представляют большой интерес и имеют практическую ценность при лечении не только РЯ, но и РМЖ. В настоящем обзоре имеющиеся немногочисленные источники литературы содержат сведения о результатах исследований эффективности ингибиторов *PARP*. В большинстве случаев были получены положительные результаты при лечении различных молекулярных подтипов РМЖ, в том числе и при лечении метастатических форм. При этом у больных РМЖ достигаются высокие показатели не только терапевтического эффекта, но и выживаемости до прогрессирования.

На сегодняшний день использование таргетных агентов, таких как ингибиторы *PARP*, в терапии РМЖ является биологически обоснованным и перспективным как с научной, так и с практической стороны.

Клинические исследования эффективности ингибиторов PARP при раке молочной железы  
Clinical studies of the effectiveness of PARP inhibitors in breast cancer

Источник Source	Год Year	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype	Химиотерапия Chemotherapy	PARP-ингибитор PARP inhibitor	Объективный ответ, полная ремиссия, абс. ч./общее число пациентов (%) Objective response, full remission, abs./total number of patients (%)	Выживаемость до прогрессирования, мес Progression-free survival, months
[25]	2009	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Гемцитабин/карбоплатин Gemcitabine/carboplatin	Инипариб Iniparib	52/86 (60,5)	7,0
[26]	2009	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Гемцитабин/карбоплатин Gemcitabine/carboplatin	Инипариб Iniparib	37/59 (62,7)	6,9
[27]	2010	ТНР (n = 15); HER2 <sup>+</sup> (n = 5); люминальный В (n = 15) TNBC (n = 15); HER2 <sup>+</sup> (n = 5); luminal B (n = 15)	Темозоломид Temozolomide	Велипариб Veliparib	3/35 (8,6)	—
[28]	2010	ТНР (n = 22); люминальный В (n = 10); HER2 <sup>+</sup> (n = 1) TNBC (n = 22); luminal B (n = 10); HER2 <sup>+</sup> (n = 1)	Иринотекан Irinotecan	Инипариб Iniparib	5/26 (19,0)	—
[17]	2010	ТНР (n = 13); люминальный А (n = 11); люминальный В (n = 1); HER2 <sup>+</sup> (n = 1) TNBC (n = 13); luminal A (n = 11); luminal B (n = 1); HER2 <sup>+</sup> (n = 1)	Антрациклины, таксаны, капецитабин, препараты платины Anthracyclines, taxanes, capecitabine, platinum-based drugs	Олапариб 400 мг Olaparib 400 mg	11/26 (42,0)	5,7
[29]	2011	ТНР (n = 16); люминальный А (n = 4); люминальный В (n = 4); TNBC (n = 16); luminal A (n = 4); luminal B (n = 4); HER2 <sup>+</sup> (n = 1)	—	Олапариб 100 мг Olaparib 100 mg	6/24 (25,0)	3,8
[30]	2011	ТНР (n = 21); люминальный В (n = 5) TNBC (n = 21); luminal B (n = 5)	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	0/26 (0)	1,8
[31]	2011	Метастатический ТНР (n = 61) Metastatic TNBC (n = 61)	Гемцитабин/карбоплатин Gemcitabine/carboplatin	Инапариб Iniparib	32/61 (52,0)	12,3
[32]	2011	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Темозоломид Temozolomide	Велипариб Veliparib	9/20 (45,0)	2,8
[32]	2011	ТНР TNBC	Циклофосфан/ доксорубин Cyclophosphane/ doxorubicin	Велипариб Veliparib	3/14 (21,43)	—

Продолжение таблицы  
Continuation of the table

Источник Source	Год Year	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype	Химиотерапия Chemotherapy	PARP-ингибитор PARP inhibitor	Объективный ответ, полная ремиссия, абс. ч./общее число пациентов (%) Objective response, full remission + partial remission, abs./total number of patients (%)	Выживаемость до прогрессирования, мес Progression-free survival, months
[33]	2013	Метастатический ТНР; HER2 <sup>+</sup> Metastatic TNBC; HER2 <sup>+</sup>	Паклитаксел Paclitaxel	Олапариб 200 мг Olaparib 200 mg	3/9 (33,0)	6,3
[34]	2013	Рак молочной железы Breast cancer	—	Олапариб 400 мг (монотерапия) Olaparib 400 mg (monotherapy)	4/10 (40,0)	5,2
[35]	2013	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	8/58 (13,8)	3,7
[36]	2015	ТНР (n = 77); люминальный А/люминальный В/HER2 <sup>-</sup> (n = 3) TNBC (n = 77); luminal A/luminal B/HER2 <sup>-</sup> (n = 3)	Седираниб Cediranib	Олапариб Olaparib	0/8 (0)	—
[18]	2015	Люминальный А; HER2 <sup>+</sup> Luminal A; HER2 <sup>+</sup>	Гемцитабин/карбоплатин Gemcitabine/carboplatin	Иннипариб (6 циклов терапии) Iniparib (6 therapy cycles)	58/80 (72,5)	—
[37]	2016	ТНР TNBC	—	Иннипариб (4 и 6 циклов терапии) Iniparib (4 and 6 therapy cycles)	68/93 (73,1)	—
[38]	2016	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Цисплатин/винорелбин Cisplatin/vinorelbine	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	8/62 (13,0)	3,7
[39]	2016	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	—	Велипариб Veliparib	17/48 (35,0)	5,5
[40]	2017	Люминальный А/люминальный В; HER2 <sup>+</sup> Luminal A/luminal B; HER2 <sup>+</sup>	Циклофосфамид Cyclophosphamide	Рукапариб Rucaparib	0/23 (0)	—
			Карбоплатин Carboplatin	Велипариб Veliparib	2/21 (9,5)	2,1
				Велипариб Veliparib	15/27 (56,0)	8,7

Окончание таблицы  
End of the table

Источник Source	Год Year	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype	Химиотерапия Chemotherapy	PARP-ингибитор PARP inhibitor	Объективный ответ, полная ремиссия, абс. ч./общее число пациентов (%) Objective response, full remission + partial remission, abs./total number of patients (%)	Выживаемость до прогрессирования, мес Progression-free survival, months
[19]	2017	ТНР (n = 102); HER2 <sup>+</sup> (n = 103) TNBC (n = 102); HER2 <sup>+</sup> (n = 103)	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	—	7,0
[41]	2017	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Карбоплатин Carboplatin	Велипариб 150 мг Veliparib 150 mg Велипариб 400 мг Veliparib 400 mg	14/28 (50,0) 13/44 (30,0)	8,5 5,2
[42]	2017	ТНР; HER2 <sup>+</sup> TNBC; HER2 <sup>+</sup>	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	100/167 (59,9)	7,0
[43]	2018	ТНР TNBC	Паклитаксел/карбоплатин Paclitaxel/carboplatin	Велипариб Veliparib	168/316 (53,0)	—
[44]	2018	ТНР (n = 130); HER2 <sup>+</sup> (n = 157) TNBC (n = 130); HER2 <sup>+</sup> (n = 157)	—	Талазопариб Talazoparib	137/219 (62,6)	8,6
[45]	2018	HER2 <sup>-</sup>	—	Талазопариб (монотерапия) Talazoparib (monotherapy)	—/287	8,6
[46]	2018	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Пембролизумаб Pembrolizumab	Нирпариб Niraparib	10/55 (18,2)	—
[47]	2018	Метастатический ТНР Metastatic TNBC	Пембролизумаб Pembrolizumab	Нирпариб Niraparib	13/45 (29,0)	8,1
[48]	2019	Метастатический HER2 <sup>-</sup> Metastatic HER2 <sup>-</sup>	Карбоплатин/паклитаксел Carboplatin/paclitaxel	Велипариб Veliparib	—/274	16,6
[49]	2020	ТНР; HER2 <sup>+</sup> TNBC; HER2 <sup>+</sup>	—	Олапариб (монотерапия) Olaparib (monotherapy)	150/205 (73,2)	19,3

Примечание. ТНР — трижды негативный рак молочной железы.  
Note. TNBC — triple negative breast cancer.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Murcia J.M., Ricoul M., Tartier L. et al. Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. *EMBO J* 2003;22(9):2255–63. DOI: 10.1093/emboj/cdg206.
- Citarelli M., Teotia S., Lamb R.S. Evolutionary history of the poly-(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evol Biol* 2010;10(1):308. DOI: 10.1186/1471-2148-10-308
- Hassa P.O., Haenni S.S., Elser M. et al. Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? *Microbiol Mol Biol Rev* 2006;70(3):789–829. DOI: 10.1128/MMBR.00040-05.
- Пискунова Т.С., Юрова М.Н., Забежинский М.А. и др. Поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы — связь с продолжительностью жизни и канцерогенезом. *Успехи геронтологии* 2007;20(2):82–90. [Piskunova T.S., Yurova M.N., Zabezhinski M.A. et al. Poly-(ADP-ribose)-polymerase — the relationships with life span and carcinogenesis. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology* 2007;20(2):82–90. (In Russ.)].
- Ефремова А.С., Шрам С.И., Мясоедов Н.Ф. Доксорубин вызывает временную активацию процесса поли-АДФ-рибозилирования белков в клетках H9c2. *Доклады Академии наук* 2015;464(6):74–9. [Efremova A.S., Shram S.I., Myasoedov N.F., Doxorubicin causes transient activation of protein poly-ADP-ribosylation in H9c2 cardiomyocytes. *Doklady Akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences* 2015;464(6):74–9. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0869565215300246.
- Chiarugi A., Moskowitz M.A. PARP-1 a perpetrator of apoptotic cell death? *Science* 2002;297(5579):200–1. DOI: 10.1126/science.1074592.
- Langelier M.F., Pascal J.M. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struc Biol* 2013;23(1):134–43. DOI: 10.1016/j.sbi.2013.01.003.
- Alkhatib H.M., Chen D., Cherney B. et al. Cloning and expression of cDNA for human poly-(ADP-ribose) polymerase. *Proc NAS* 1987;84(5):1224–8. DOI: 10.1073/pnas.84.5.1224.
- Konecny G.E., Kristeleit R.S. PARP inhibitors for *BRCA1/2*-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Brit J Cancer* 2016;115(10):1157–73. DOI: 10.1038/bjc.2016.311.
- Ramus S.J., Gayther S.A. The contribution of *BRCA1* and *BRCA2* to ovarian cancer. *Mol Oncol* 2009;3(2):138–50. DOI: 10.1016/j.molonc.2009.02.001.
- Neuhausen S.L., Ozcelik H., Southey M.C. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):379–86. DOI: 10.1007/s10549-008-0153-8.
- Ledermann J.A. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2016;27(1):40–4. DOI: 10.1093/annonc/mdw094.
- Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New Engl J Med* 2012;366(15):1382–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535.
- Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J. et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New Engl J Med* 2016;375(22):2154–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.
- Balasubramanian S., Beaver J.A., Horton S. et al. FDA approval summary: rucaparib for the treatment of patients with deleterious *BRCA* mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(23):7165–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1337.
- Malone K.E., Daling J.R., Doody D.R. et al. Prevalence and predictors of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006;66(16):8297–308. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0503.
- Tutt A., Robson M., Garber J.E. et al. Oral poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):235–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6.
- Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
- Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *New Engl J Med* 2017;377(6):523–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
- Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health* 2016;4(9):609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- Weil M.K., Chen A.P. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer. *Curr Probl Cancer* 2011;35(1):7–50. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2010.12.002.
- Ahmad A., Robinson A.R., Duensing A. et al. ERCC1-XPF endonuclease facilitates DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol* 2008;28(16):5082–92. DOI: 10.1128/MCB.00293-08.
- Shuck S.C., Short E.A., Turchi J.J. Eukaryotic nucleotide excision repair: from understanding mechanisms to influencing biology. *Cell Res* 2008;18(1):64–72. DOI: 10.1038/cr.2008.2.
- Sy S.M., Huen M.S., Chen J. PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(17):7155–60. DOI: 10.1073/pnas.0811159106.
- O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201, a poly-(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3. DOI: 10.1200/jco.2009.27.18\_suppl.3.
- O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Final results of a randomized phase II study demonstrating efficacy and safety of BSI-201, a poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res* 2009;69(24 Suppl):abstract 3122. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-3122.
- Isakoff S., Overmoyer B., Tung N. et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(15):1019. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15\_suppl.1019.
- Moulder S., Mita M., Bradley C. et al. A phase 1b study to assess the safety and tolerability of the PARP inhibitor iniparib (BSI-201) in combination with irinotecan for the treatment of patients with metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl):abstract P6-15-01. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS10-P6-15-01.
- Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H. et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12(9):852–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5.
- O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J.E. et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2011;364(3):205–14. DOI: 10.1056/NEJMoa1011418.
- Isakoff S.J., Overmoyer B., Tung N.M. et al. A phase II trial expansion cohort of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide in *BRCA1/2* associated metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2011;71(24 Suppl):abstract P3-16-05.

- DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS11-P3-16-05.
32. Tan A., Toppmeyer D., Stein M. et al. Phase I trial of veliparib, (ABT-888), a poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in combination with doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2011;29(15):3041.  
DOI: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.3041.
  33. Dent R.A., Lindeman G.J., Clemons M. et al. Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2013;15(5):R88.  
DOI: 10.1186/bcr3484.
  34. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation: An open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2013;31(15):11024.  
DOI: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.11024.
  35. Liu J.F., Tolane S.M., Birrer M. et al. A Phase 1 trial of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(14):2972–8.  
DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.020.
  36. Telli M.L., Jensen K.C., Vinayak S. et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and *BRCA1/2* mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1895–901.  
DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0085.
  37. Rodler E.T., Kurland B.F., Griffin M. et al. Phase I study of veliparib (ABT-888) combined with cisplatin and vinorelbine in advanced triple-negative breast cancer and/or *BRCA* mutation-associated breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2855–64.  
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2137.
  38. Drew Y., Ledermann J., Hall G. et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline *BRCA* mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Brit J Cancer* 2016;114(7):723–30. DOI: 10.1038/bjc.2016.41.
  39. Kummur S., Wade J.L., Oza A.M. et al. Randomized phase II trial of cyclophosphamide and the oral poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor veliparib in patients with recurrent, advanced triple-negative breast cancer. *Invest New Drugs* 2016;34(3):355–63.  
DOI: 10.1007/s10637-016-0335-x.
  40. Somlo G., Frankel P.H., Arun B.K. et al. Efficacy of the PARP inhibitor veliparib with carboplatin or as a single agent in patients with germline *BRCA1*- or *BRCA2*-associated metastatic breast cancer: California Cancer Consortium Trial NCT01149083. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4066–76.  
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2714.
  41. Somlo G., Frankel P.H., Luu T.H. et al. Efficacy of the PARP inhibitor (PI) ABT-888 (veliparib [vel]) either with carboplatin (carb) or as a single agent followed by post-progression therapy in combination with carb in patients (pts) with *BRCA1*- or *BRCA2*-(*BRCA*)-associated metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2015;33(15):520.  
DOI: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.520.
  42. Robson M.E., Im S.-A., Senkus E. et al. OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline *BRCA* mutation (g*BRCA*m). *J Clin Oncol* 2017;35(18 Suppl):LBA4.  
DOI: 10.1200/JCO.2017.35.18\_suppl.LBA4.
  43. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M. et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):497–509.  
DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
  44. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *New Engl J Med* 2018;379(8):753–63.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1802905.
  45. Litton J., Rugo H.S., Ettl J. et al. Abstract GS6-07: EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *Cancer Res* 2018;78(4).  
DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS6-07.
  46. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S.E., Vidal G.A. et al. TOPACIO/Keynote-162 (NCT02657889): a phase 1/2 study of niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC) – results from ROC cohort. *J Clin Oncol* 2018;36(15):106.  
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.106.
  47. Vinayak S., Tolane S.M., Schwartzberg L.S. et al. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15):1011.  
DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.1011.
  48. Arun B.K., Han H.S., Kaufman B. et al. Abstract PD4-01: First-line veliparib plus carboplatin/paclitaxel in patients with HER2-negative advanced/metastatic g*BRCA*-associated breast cancer: Planned subgroup analysis from the phase 3 BROCADE3 trial. *Am Assoc Cancer Res* 2020;80(4 Suppl):abstract PD4-01.  
DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-01.
  49. Robson M., Im S.-A., Senkus E. et al. Abstract PD4-03: OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Am Assoc Cancer Res* 2020;80(4 Suppl):abstract PD4-03.  
DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-03.

#### Вклад авторов

Д.С. Долгашева: написание текста рукописи;  
А.М. Певзнер, М.К. Ибрагимова: обзор публикаций по теме статьи;  
Н.В. Литвяков: разработка дизайна исследования;  
М.М. Цыганов: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### Authors' contributions

D.S. Dolgasheva: article writing;  
A.M. Pevzner, M.K. Ibragimova: reviewing of publications of the article's theme;  
N.V. Litvyakov: developing the research design;  
M.M. Tsyganov: critical review with adding valuable intellectual content.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Долгашева / D.S. Dolgasheva: <https://orcid.org/0000-0002-6763-920X>  
А.М. Певзнер / A.M. Pevzner: <https://orcid.org/0000-0002-9657-9058>

М.К. Ибрагимова / M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Н.В. Литвяков / N.V. Litvyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

М.М. Цыганов / M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

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

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

**Финансирование.** Работа поддержана грантом РНФ № 19-75-00027 «Исследование соматического статуса гена *BRCA1* в опухоли молочной железы для персонализированного назначения лечения».

**Financing.** The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-00027 “Study of the somatic status of *BRCA1* gene in breast tumors for personalized treatment”.

# Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы

А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, А.В. Пушкарев<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1, 2</sup>,  
В.А. Пушкарев<sup>1, 2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан;  
Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Александр Валерьевич Султанбаев rkodrb@yandex.ru

При раке молочной железы на основании генетического профиля и экспрессии иммуногистохимических маркеров определяются прогноз и выбор схемы лечения. При этом для трижды негативного рака молочной железы характерны отсутствие экспрессии рецепторов гормонов и отрицательного HER2-статуса, а также высокий индекс пролиферации. Данные особенностей опухолевой ткани ограничивают лечащего врача в выборе противоопухолевых препаратов. Развитие трижды негативного морфологического варианта опухолевой ткани характерно при наличии мутации в генах BRCA1/2. В свою очередь, определение мутаций BRCA1/2 является прогностическим биомаркером, а в трижды негативной опухолевой ткани важную роль для прогнозирования и выбора тактики лечения имеет наличие экспрессии белков контрольных иммунных точек, экспрессии мультипротеиновых рецепторов на поверхности иммунных клеток и опухолевой ткани. Кроме того, ряд исследований показывают, что существует множество прогностических маркеров, позволяющих выделить пациенток с трижды негативным раком молочной железы в подгруппы, способствующие определению прогноза и выбору лечебной тактики.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мутации BRCA, неоантигенная нагрузка, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, PD-статус опухоли, трижды негативный фенотип

**Для цитирования:** Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И. и др. Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):65–70.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70



## Level of tumor-infiltrating lymphocytes and PD status as potential prognostic markers of survival and therapy effectiveness in triple-negative breast cancer

A.F. Nasretdinov<sup>1</sup>, N.I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Sh.I. Musin<sup>1</sup>, A.V. Pushkarev<sup>1</sup>, K.V. Menshikov<sup>1, 2</sup>, V.A. Pushkarev<sup>1, 2</sup>, A.V. Sultanbaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Bashkortostan Republic;  
73/1 Oktyabrya Av., Ufa 450054, Bashkortostan Republic, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Bashkortostan Republic, Russia

In breast cancer, genetic profile and expression of immunohistochemical markers determine prognosis and treatment scheme. Triple-negative breast cancer is characterized by absence of hormone receptor expression and negative HER2 status, as well as high proliferative index. These features of the tumor tissue limit doctors' selection of antitumor drugs. Development of triple-negative variant of tumor tissue is associated with a mutation in the BRCA1/2 gene. Consequently, determination of BRCA1/2 mutations is a prognostic biomarker, and in triple-negative cancer presence of expression of immune checkpoint proteins, multiprotein receptors on the surface of immune cells and tumor tissue play an important role in prognosis and selection of treatment strategy. Additionally, some studies demonstrate existence of multiple prognostic markers which allow to divide patients with triple-negative breast cancer into subgroups facilitating prognosis and selection of treatment strategy.

**Key words:** breast cancer, BRCA mutations, neoantigen load, tumor-infiltrating lymphocytes, tumor PD status, triple-negative phenotype

**For citation:** Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I. et al. Level of tumor-infiltrating lymphocytes and PD status as potential prognostic markers of survival and therapy effectiveness in triple-negative breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):65–70. (In Russ.).

Начало эры иммуноонкологии охарактеризовалось всплеском исследований, направленных на изучение влияния различных компонентов иммунного ответа на рост и развитие злокачественных опухолей. В частности, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа показали впечатляющие результаты в лечении меланомы, рака легкого, почки и злокачественных опухолей других локализаций. До недавнего времени основным предиктивным маркером эффективности такой терапии считалась экспрессия PD-1 и PD-L1 в тканях опухоли и опухолевого микроокружения, но последние исследования в области иммуноонкологии отметили новые характеристики опухоли, позволяющие определять чувствительность к иммунотерапии и клинические прогнозы. Важную роль в этой области играет изучение рака молочной железы (РМЖ).

Злокачественные новообразования молочной железы занимают лидирующую позицию в онкологической заболеваемости среди женского населения, а также являются ведущей причиной смерти от рака. РМЖ — сложное гетерогенное заболевание, определяемое наличием или отсутствием гиперэкспрессии рецепторов на поверхности опухолевых клеток. В зависимости от эстроген-прогестеронового статуса опухоли, наличия или отсутствия рецепторов HER2/neu, а также уровня пролиферативной активности выделяют 5 молекулярно-биологических подтипов РМЖ, различающихся в плане прогнозов, тактики лечения и ведения пациенток.

При этом трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) занимает особую позицию ввиду частого развития в молодом возрасте, повышенного риска метастазирования, определения запущенных стадий при постановке диагноза, неблагоприятных прогнозов болезни и ограниченных лечебных опций [1].

При ТНРМЖ чаще обнаруживаются мутации в генах, отвечающих за иммунный ответ и приводящих к генетической нестабильности [2]. Подавление иммунного ответа влияет на прогнозы для таких пациенток. Так, например, в исследовании Т. Qin и соавт. [3] высокий уровень экспрессии PD-L1 ассоциировался с плохими исходами для 870 больных РМЖ и сопровождался большим размером опухоли, частым вовлечением лимфатических узлов и меньшей выживаемостью: общая выживаемость для PD-L1-положительных пациенток была хуже по сравнению с PD-L1-отрицательными (88,0 % против 91,5 %,  $p < 0,001$ ), то же касается и других показателей выживаемости (рис. 1).

Пациентки с ТНРМЖ являются частыми носителями мутаций *BRCA1/2* [4], и, учитывая высокую частоту экспрессии PD-1 и PD-L1 в *BRCA1/2*-мутированных опухолях [5, 6], наличие информации о такой наследственной патологии имеет важное клиническое значение.

Анализ прогностических признаков и предиктивных маркеров чувствительности к лекарственной терапии в нескольких исследованиях также указывает на важную роль мутационной нагрузки и количества

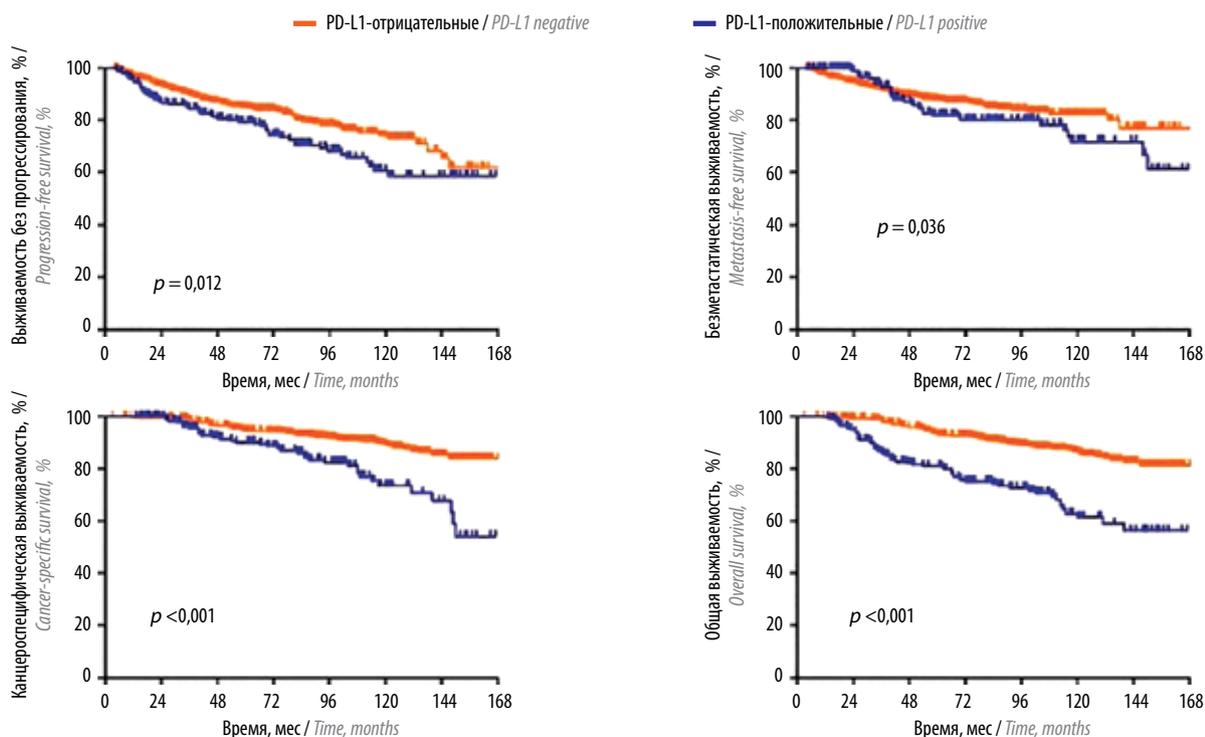


Рис. 1. Выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 (адаптировано из [3] с разрешения авторов)  
Fig. 1. Breast cancer survival according to PD-L1 expression level (adapted from [3] with permission of the authors)

опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) в опухолях.

Заслуживающие внимания результаты получены в исследовании К.С. Strickland и соавт. [6], изучавших роль вышеперечисленных факторов на примере рака яичников. Было выяснено, что наличие мутаций *BRCA1/2* и мутаций, приводящих к нарушению гомологичной репарации (ГР), отмечается положительным прогнозом для пациенток. Это объясняется повышенным уровнем неоантигенов (рис. 2), появляющихся при нарушении процессов репарации ДНК и кодировке «неправильных» молекул, что, в свою очередь, активирует противоопухолевый иммунитет.

При изучении неоантигенной нагрузки статистического различия между пациентками с мутациями *BRCA1/2* и общей когортой, в которой отсутствовали мутации в гене *BRCA*, получено не было. Однако при дальнейшей стратификации на ГР-интактные и ГР-дефицитные подгруппы было выяснено, что все пациентки с нарушением ГР получили статистически достоверное улучшение выживаемости. Пациентки с мутациями *BRCA1/2* не имели преимуществ перед пациентками без мутаций *BRCA1/2* и с дефицитом ГР. Таким образом, независимо от наличия мутаций *BRCA1/2*, уровень

ГР стал определяющим фактором общей выживаемости пациенток (см. рис. 2д, е).

Наличие мутаций *BRCA1/2* по результатам исследования ассоциировалось с большим количеством  $CD3^+$  и  $CD8^+$  ОИЛ по сравнению с ГР-интактными опухолями.

Иммуногистохимический анализ в этих 2 группах показал, что *BRCA1/2*-мутированные опухоли содержат значительно большее число  $CD3^+$  ОИЛ (42,9 против 20,7;  $p = 0,001$ ) (рис. 3а, б) и  $CD8^+$  ОИЛ (34,5 против 15,2;  $p = 0,001$ ) (рис. 3а, д) по сравнению с опухолями без нарушений ГР. Анализ подгрупп  $CD4^+$  и  $CD20^+$  ОИЛ не выявил статистически значимой разницы между *BRCA1/2*-мутированными и ГР-интактными опухолями, однако соотношение  $CD8^+/CD4^+$  определялось в пользу *BRCA1/2*-мутированных опухолей (3,3 против 1,2;  $p = 0,003$ ). При сравнении содержания  $CD3^+$  и  $CD8^+$  ОИЛ между *BRCA1/2*-мутированными опухолями статистически значимой разницы получено не было ( $p = 0,13$  и 0,63 соответственно).

Совместно *BRCA1/2*-мутированные группы опухолей и группы опухолей с высокими уровнями ОИЛ наглядно выигрывают в сравнительных категориях (рис. 4).

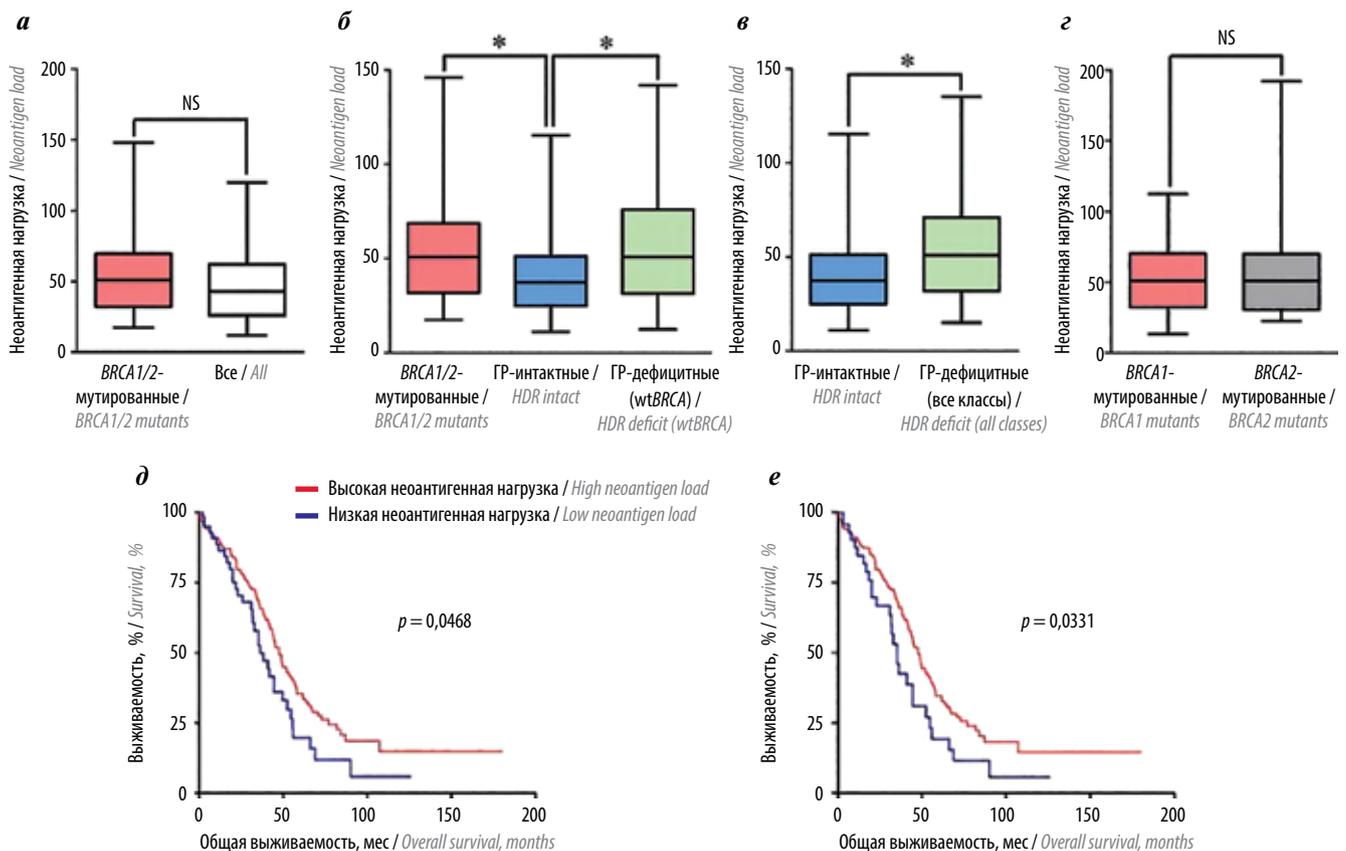
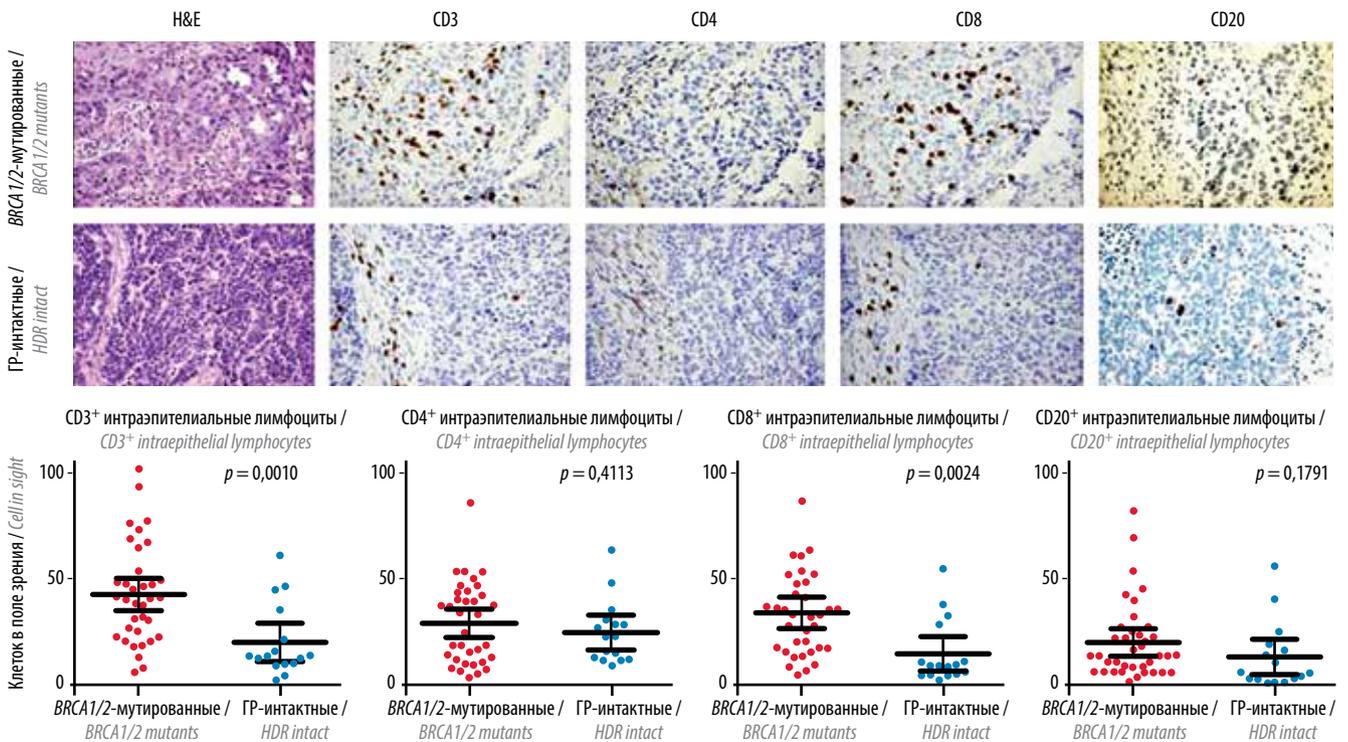


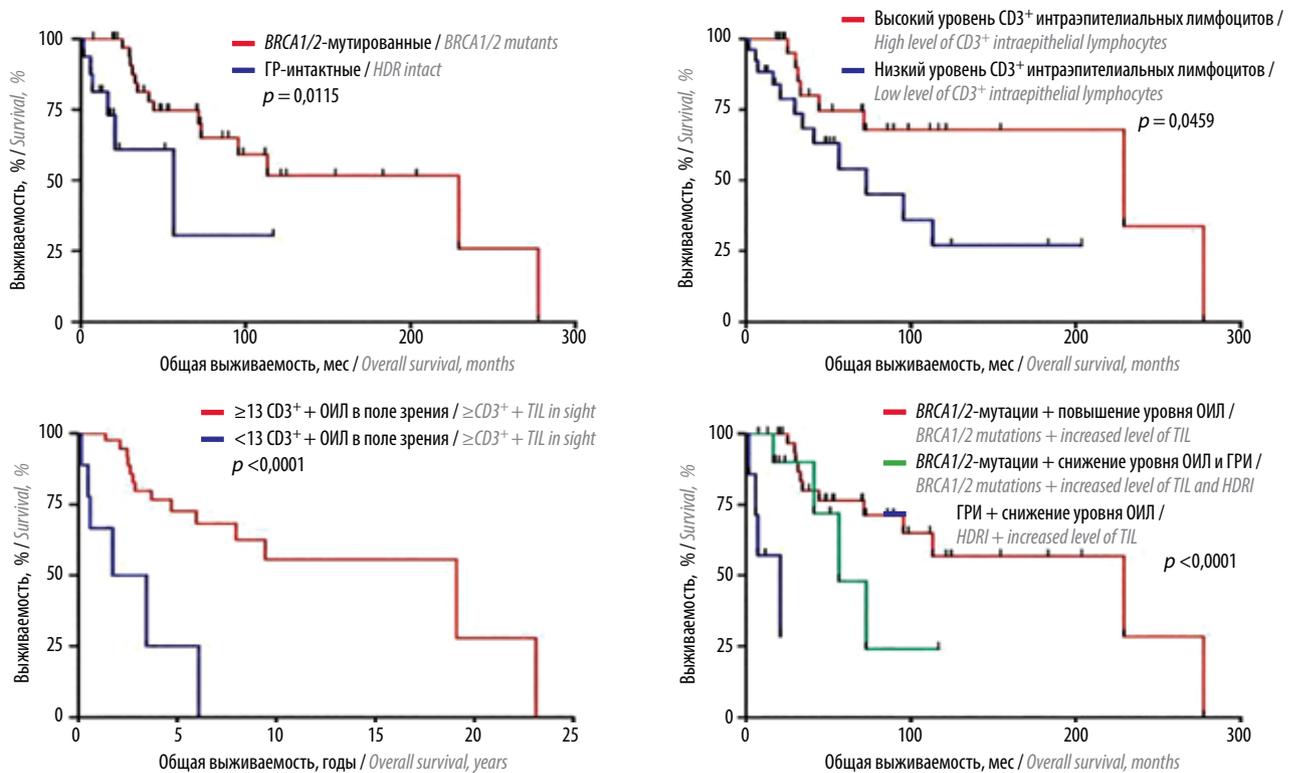
Рис. 2. Зависимость неоантигенной нагрузки от мутаций *BRCA1/2* и статуса гомологичной репарации (а – г); зависимость общей выживаемости от уровня неоантигенной нагрузки (д, е). ГР – гомологичная репарация (адаптировано из [6] с разрешения авторов)

Fig. 2. Dependence of neoantigen load on *BRCA1/2* mutations and homology-directed repair status (а–г); dependence of overall survival on neoantigen load (д, е). HDR – homology-directed repair (adapted from [6] with permission of the authors)



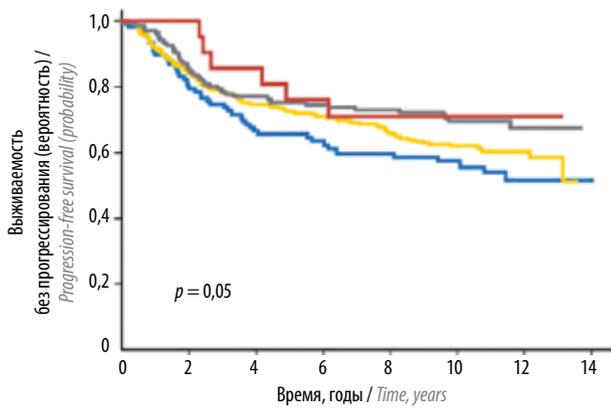
**Рис. 3.** Количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> интраэпителиальных лимфоцитов в BRCA1/2-мутированных опухолях в сравнении с опухолями с достаточным уровнем гомологической репарации (ГР) (адаптировано из [6] с разрешения авторов)

**Fig. 3.** Count of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> intraepithelial lymphocytes in tumors with mutant BRCA1/2 compared with tumors with sufficient level of homology-directed repair (HDR) (adapted from [6] with permission of the authors)

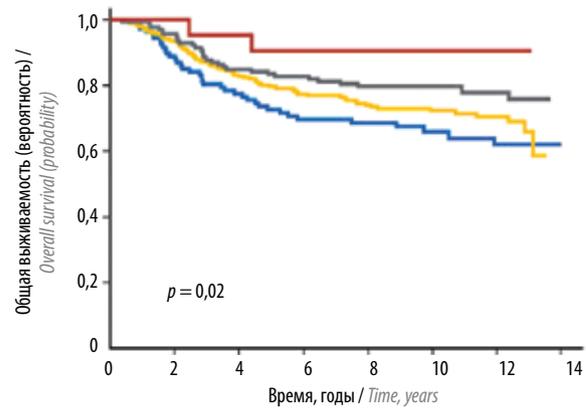


**Рис. 4.** Зависимость выживаемости пациенток исследуемых подгрупп от уровня CD3<sup>+</sup> ОИЛ и наличия мутаций BRCA1/2. ГР – гомологическая репарация, ГРИ – ГР-интактные, ОИЛ – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (адаптировано из [6] с разрешения авторов)

**Fig. 4.** Dependence of patient survival in the studied subgroups on the level of CD3<sup>+</sup> TIL and presence of BRCA1/2 mutations. HDR – homology-directed repair, HDR I – HDR intact, TIL – tumor-infiltrating lymphocytes (adapted from [6] with permission of the authors)



— Уровень ОИЛ = 0 (46 регистраций / 95 случаев) / TIL level = 0 (46 detections / 95 cases)  
 — Уровень ОИЛ = 10 (96 регистраций / 237 случаев) / TIL level = 10 (96 detections / 237 cases)  
 — Уровень ОИЛ = 20–40 (42 регистрации / 128 случаев) / TIL level = 20–40 (42 detections / 128 cases)  
 — Уровень ОИЛ = 50–80 (6 регистраций / 21 случай) / TIL level = 50–80 (6 detections / 21 cases)



— Уровень ОИЛ = 0 (37 регистраций / 95 случаев) / TIL level = 0 (37 detections / 95 cases)  
 — Уровень ОИЛ = 10 (73 регистраций / 237 случаев) / TIL level = 10 (73 detections / 237 cases)  
 — Уровень ОИЛ = 20–40 (30 регистраций / 128 случаев) / TIL level = 20–40 (30 detections / 128 cases)  
 — Уровень ОИЛ = 50–80 (2 регистраций / 21 случай) / TIL level = 50–80 (2 detections / 21 cases)

Рис. 5. Влияние уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) на выживаемость пациенток (адаптировано из [7] с разрешения авторов)  
 Fig. 5. Effect of the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) on patient survival (adapted from [7] with permission of the authors)

Таким образом, *BRCA1/2*-мутированные опухоли и опухоли с повышенным содержанием ОИЛ сопровождалась лучшей выживаемостью по сравнению с ГР-профицитными опухолями яичников ( $p = 0,012$ ) (см. рис. 4а). Это позволило разделить пациенток на 2 большие прогностические группы: хорошего прогноза (опухоли с мутациями *BRCA1/2* и высоким содержанием  $CD3^+$  ОИЛ) и плохого прогноза (ГР-интактные опухоли с низким содержанием  $CD3^+$  ОИЛ).

Экстраполируя полученные данные на РМЖ, можно спрогнозировать такую же зависимость. Действительно, было выяснено, что в трижды негативных опухолях молочной железы количество ОИЛ также ассоциируется с лучшей выживаемостью [7, 8] (рис. 5). В исследовании S. Adams и соавт. [7] 10 % увеличение содержания ОИЛ определяло улучшение выживаемости с отношением рисков 0,86 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,98;  $p = 0,02$ ) для выживаемости без прогрессирования и 0,81 (95 % ДИ 0,69–0,95;  $p = 0,01$ ) для общей выживаемости. В исследовании G. Pruneri и соавт. [8] 10 % увеличение содержания ОИЛ сопровождалось снижением рисков сокращения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на 17 % ( $p < 0,001$ ) и 11 % ( $p = 0,005$ ) соответственно.

Изучение *BRCA1/2*-, PD-1- и PD-L1-статуса опухоли также позволяет использовать новые лечебные опции при ТНРМЖ.

Наличие мутаций *BRCA1/2* делает опухоль чувствительной к PARP-ингибиторам; в доклинических исследованиях это связывалось с персистенцией поврежденных ДНК, которые в норме исправляются путем ГР [9]. В исследовании III фазы OLYMPIAD [10] проводилось сравнение между группами пациенток с мутациями

*BRCA1/2*, получающими олапариб и стандартную химиотерапию на усмотрение исследователя (капецитабин, винорелбин, эрибулин) после прогрессирования на фоне предыдущих линий терапии.

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе олапариба составила 7 мес против 4,2 мес при стандартной химиотерапии (отношение рисков 0,58; 95 % ДИ 0,43–0,80;  $p = 0,001$ ). Ответ опухоли составил 59 % в группе олапариба (95 % ДИ 52,0–67,4) и 28,8 % в группе стандартной химиотерапии (95 % ДИ 18,3–41,3). Общая выживаемость, однако, в этих группах статистически не различалась, но отмечалась лучшая переносимость препарата. Похожие результаты были получены в исследовании III фазы EMBRACA [11] и заключались в увеличении выживаемости без прогрессирования: 8,6 мес для группы талазопариба и 5,6 мес для группы стандартной химиотерапии ( $p < 0,0001$ ).

Знание PD-1- и PD-L1-статуса опухоли может быть предиктором эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа; одним из первых исследований в этой области было небольшое исследование IV фазы KEYNOTE-012, в котором пембролизумаб использовался для лечения пациенток с метастатическим ТНРМЖ. Медиана общей выживаемости составила 10,2 мес, а годовая выживаемость — 41,1 %; были зарегистрированы 1 полный и 3 частичных ответа, 3 пациенткам пембролизумаб дал продолжительное преимущество. Исследования с авелумабом и атезолизумабом показали аналогичные результаты. В сравнительном исследовании KEYNOTE-086 между 2 когортами пациенток пембролизумаб показал одинаковую частоту объективного ответа между PD-L1-положительными и PD-L1-отрицательными опухолями у активно пролеченных

пациенток (4,8 % против 4,7 %). В другой когорте пациенток, не получавших химиотерапию, пембролизумаб был более эффективен и показал частоту объективного ответа, равную 23 % [12].

В настоящее время существуют теоретические предположения об эффективности комбинации PARP-ингибиторов и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, что объясняется усилением PD-L1-экспрессии на фоне приема PARP-ингибиторов [13].

Длительное время ТНПМЖ считался довольно однородной группой опухолей с плохим прогнозом, однако недавние исследования показали, что это не так. Вышеперечисленные исследования демонстрируют, что существует множество прогностических маркеров, позволяющих разделять больных ТНПМЖ на подгруппы. Эти маркеры имеют большое значение для лучшего понимания механизмов развития опухоли и ее взаимодействия с организмом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Неведова Н.А., Данилова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика подтипов тройного негативного рака молочной железы. Фундаментальные исследования 2013;(9–5):881–5. [Nefedova N.A., Danilova N.V. Clinicopathologic characterization of the subtypes of triple negative breast cancer. Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research 2013;(9–5):881–5. (In Russ.)].
2. Lynce F, Xiu J, Obeid E. et al. Tumor mutational load in gynecological and breast cancer. J Clin Oncol 2017;35(Suppl 7S):abstr. 44.
3. Qin T, Zeng Y.D., Qin G. et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer. Oncotarget 2015;6(32):33972–81. DOI: 10.18632/oncotarget.5583.
4. Peshkin B.N., Alabek M.L., Isaacs C. *BRCA1/2* mutations and triple negative breast cancers. Breast Dis 2010;32(1–2):25–33. DOI: 10.3233/BD-2010-0306.
5. Audeh M.W., Dadmanesh F., Yearley J. PD-L1 expression in primary breast cancers with germline mutations in *BRCA1* and 2. Cancer Res 2016;76(4 Suppl):abstr. P4-04-01.
6. Strickland K.C., Howitt B.E., Shukla S.A. et al. Association and prognostic significance of *BRCA1/2*-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. Oncotarget 2016;7(12):13587–98. DOI: 10.18632/oncotarget.7277.
7. Adams S., Gray R.J., Demaria S. et al. Bad prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. J Clin Oncol 2014;32(27):2959–66. DOI: 10.1200/JCO.2013.55.0491.
8. Pruner G., Gray K.P., Vingiani A. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial. Breast Cancer Res Treat 2016;158(2):323–31. DOI: 10.1007/s10549-016-3863-3.
9. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434(7035):917–21. DOI: 10.1038/nature03445.
10. Robson M., Im S.-A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. Engl J Med 2017;377:523–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
11. Litton J., Rugo H.S., Ettl J. et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. Cancer Res 2018;78(4 Suppl):abstr. GS6-07.
12. Zishuo H.L., McArthur H.L. Immunotherapy in breast cancer: the new frontier. Curr Breast Cancer Rep 2018;10(2):35–40. DOI: 10.1007/s12609-018-0274-y.
13. Shiping J., Weiya X., Hirohito Y. et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. Clin Cancer Res 2017;23(14):3711–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215.

### Вклад авторов

А.Ф. Несретдинов: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания, написание статьи;

Н.И. Султанбаева: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;

Ш.И. Мусин: анализ научной работы, критический пересмотр;

А.В. Пушкарев: анализ научной работы;

К.В. Меньшиков: анализ научной работы, разработка концепции научной работы;

В.А. Пушкарев: анализ научной работы;

А.В. Султанбаев: разработка концепции работы с внесением интеллектуального содержания, дизайн и написание статьи.

### Authors' contributions

A.F. Nesretdinov: article analysis, critical reevaluation with addition of intellectual content, article writing;

N.I. Sultanbaeva: article analysis, critical reevaluation with addition of intellectual content;

Sh.I. Musin: article analysis, critical reevaluation;

A.V. Pushkarev: article analysis;

K.V. Menshikov: article analysis, scientific study concept design;

V.A. Pushkarev: article analysis;

A.V. Sultanbaev: scientific study concept design with addition of intellectual content, article design and writing.

### ORCID авторов / ORCID of authors

Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 13.04.2020. **Принята к публикации:** 18.05.2020.

**Article submitted:** 13.04.2020. **Accepted for publication:** 18.05.2020.

## Влияние типа динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации по данным магнитно-резонансной томографии на прогноз заболевания при патологии органов таза у женщин

Т.А. Берген<sup>1</sup>, В.А. Фокин<sup>2</sup>, Г.Е. Труфанов<sup>2</sup>, А.В. Смагина<sup>3</sup>, И.А. Сойнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России;  
Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;  
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

**Контакты:** Анна Васильевна Смагина avsmagina93@gmail.com

**Цель исследования** — оценить роль и прогностическую значимость перфузионных методик магнитно-резонансной томографии в прогнозировании течения и исхода заболевания на основании оценки зоны перифокальной инфильтрации при заболеваниях органов таза у женщин.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных магнитно-резонансной томографии органов таза у женщин, выполненных на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Т. В исследование включено 530 протоколов сканирования органов таза у женщин, сформированы 2 равные ( $n = 265$ ) группы пациенток с опухолевой и неопухолевой патологией органов таза, после применения propensity score matching анализа в каждой группе осталось по 165 пациенток. Во все протоколы исследования была включена программа динамического контрастного усиления. Полученные данные статистически обрабатывались в пакете программ Stata 13.

**Результаты.** В ходе исследования проанализированы типы динамических кривых, получаемых при проведении программы динамического контрастного усиления от зоны периферической инфильтрации. Не было получено данных, свидетельствующих о связи типа динамической кривой от зоны перифокальных изменений с прогнозом заболевания, а также с возможностью дифференциальной диагностики.

**Выводы.** Оценка зоны перифокальной инфильтрации по результатам магнитно-резонансной томографии при внутривенном контрастировании не оказывает влияния на прогностическую точность метода ( $p > 0,05$ ); контрастирование может быть использовано только для дифференциальной диагностики или оценки локальной распространенности процесса.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, динамические кривые, контрастное усиление, перифокальная инфильтрация, патология органов таза

**Для цитирования:** Берген Т.А., Фокин В.А., Труфанов Г.Е. и др. Влияние типа динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации по данным магнитно-резонансной томографии на прогноз заболевания при патологии органов таза у женщин. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):71–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-71-77



### Effect of the dynamic curve type from the perifocal infiltration zone obtained by magnetic resonance imaging on prognosis in pelvic pathologies in women

T.A. Bergen<sup>1</sup>, V.A. Fokin<sup>2</sup>, G.E. Trufanov<sup>2</sup>, A.V. Smagina<sup>3</sup>, I.A. Soyнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasniy Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia

**The aim of the study** is to evaluate the role and prognostic significance of magnetic resonance imaging (MRI) perfusion methods in prognosis of disease course and outcome based on evaluation of the perifocal infiltration zone in pelvic disorders in women.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of pelvic MRI data obtained using MRI system with induced magnetic field of 1.5 T was performed. The study included 530 protocols of pelvic scans in women. Two equal groups ( $n = 265$ ) of patients with oncological and non-oncological pathologies of pelvic organs were formed; after application of propensity score matching, each group contained 165 patients. All examination protocols included dynamic contrast enhancement. The obtained data were statistically analyzed using the Stata 13 software.

**Results.** In the study, types of dynamic curves obtained using dynamic contrast enhancement from the perifocal infiltration zone were analyzed. There was no data showing a correlation between the type of dynamic curve from the zone of perifocal changes and disease prognosis or possibility of differential diagnosis.

**Conclusions.** Evaluation of the perifocal infiltration zone per MRI results with intravenous contrast does not affect prognostic accuracy of the method ( $p > 0.05$ ); contrast can be used only for differential diagnosis or evaluation of local advancement of the process.

**Key words:** magnetic resonance imaging, dynamic curves, contrast enhancement, perifocal infiltration, pelvic pathologies

**For citation:** Bergen T.A., Fokin V.A., Trufanov G.E. et al. Effect of the dynamic curve type from the perifocal infiltration zone obtained by magnetic resonance imaging on prognosis in pelvic pathologies in women. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020; 16(1):71–7. (In Russ.)*.

## Введение

Перфузионные исследования на данный момент являются необходимым инструментом в дифференциальной диагностике и в оценке проводимого лечения при патологии органов таза. Динамическое контрастное усиление (ДКУ) — неотъемлемая часть исследования для стратификации риска развития рака предстательной железы [1]. В литературе есть работы, демонстрирующие важность использования ДКУ в дифференциальной диагностике различных патологических процессов таза [2]. На сегодняшний день ДКУ применяется для дифференциальной диагностики новообразований яичников [3]. При новообразованиях эндометрия контрастирование также широко используется в настоящее время в клинической практике. Однако уже есть работы, которые сравнивают диагностическую значимость диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и ДКУ при оценке глубины инвазии рака тела матки и демонстрируют низкую значимость контрастирования для диагностики [4].

**Цель исследования** — оценить роль и прогностическую значимость перфузионных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) в прогнозировании течения и исхода заболевания на основании оценки зоны перифокальной инфильтрации при заболеваниях органов таза у женщин.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ протоколов сканирования органов таза у женщин, выполненного на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Т (Philips Achieva, Нидерланды). Во всех случаях была использована катушка для тела с расположением на область таза. Протоколы сканирования в рамках 1 МРТ содержали повсеместно используемые T2-взвешенные изображения (ВИ) (турбо-спин-эхо) в сагиттальной, косо-аксиальной и косо-коронарной плоскостях, разрешение в плоскости среза составляло во всех случаях не менее 1, толщина среза — 3 мм; T1-ВИ в аксиальной плоскости (толщина среза 0,5 см); ДВИ (максимальный b-фактор составил 800 с/мм<sup>2</sup>) в аксиальной плоскости с толщиной среза 0,5–0,6 см, во всех случаях было проведено построение карт измеряемого коэффици-

ента диффузии; выполнялось ДКУ (T1-ВИ на основе градиентного эха) со временем сбора данных 1 блока не более 10 с, суммарное время сбора данных во всех случаях составило не более 4 мин, с построением динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации.

Всего в исследование включено 530 протоколов сканирования органов таза у женщин, из которых 50 % (265 случаев) составили исследования пациенток со злокачественными новообразованиями органов таза и 50 % (265 случаев) — исследования пациенток с неопухоловой патологией органов таза. Далее для гармонизации групп был применен propensity score matching анализ, и в каждой группе осталось по 165 пациенток.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Stata 13 (Stata Corp LP, College Station, США). Оценивали нормальность распределения признака с помощью гистограммы распределения признака, а также критериев Колмогорова—Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро—Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля), если не указаны другие. Качественные переменные представлены в виде долей (%). При сравнении 3 независимых групп по 1 количественному признаку использовали методы непараметрической статистики (ранговый анализ вариаций по Краскелу—Уоллису). При выявлении статистически значимых различий в группах проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна—Уитни с поправкой Бонферрони для преодоления проблем множественных сравнений. Различия при  $p \leq 0,05$  считали статистически значимыми.

## Результаты

Группа онкологической патологии после propensity score matching анализа составила 165 женщин и включала следующие заболевания: рак яичников ( $n = 39$ ), рак тела матки ( $n = 40$ ), рак шейки матки ( $n = 49$ ), рак прямой кишки ( $n = 37$ ). Группа с неопухоловой патологией также включила 165 женщин, у которых были диагностированы воспалительные изменения ( $n = 41$ ), спаечный процесс ( $n = 75$ ) и другие неопухоловые патологии ( $n = 49$ ), включавшие такие изменения, как

неопухолевые кистозные структуры таза и эндометриоз. Антропометрические данные пациенток – возраст, масса тела, рост и площадь поверхности тела – после propensity score matching анализа не различались между группами онкологической и неопухолевой патологии (табл. 1).

При сканировании органов таза МРТ проводили с использованием ДКУ в протоколе сканирования. ДКУ выполняли по следующей методике: после сбора доконтрастных изображений запускали последовательность ДКУ, собирали 2–3 нативные программы, далее

одновременно со сбором данных пациентке внутривенно вводили гадолинийсодержащее контрастное вещество в дозе 0,2 мл/кг со скоростью 3–4 мл/с. Общее время сбора данных ДКУ составляло 4–5 мин.

По результатам сбора данных после введения контрастного вещества во всех случаях оценивали динамическую кривую от зоны перифокальной инфильтрации (рис. 1). При оценке динамической кривой были присвоены следующие характеристики:

- тип 0 – отсутствие накопление контрастного вещества;

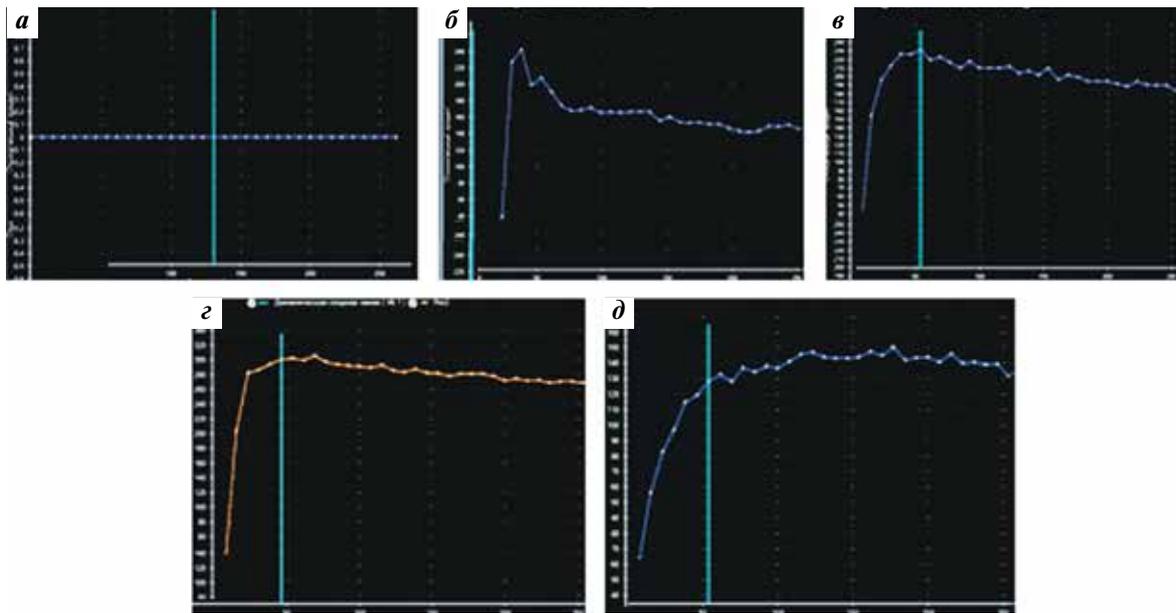


Рис. 1. Типы динамических кривых: а – тип 0; б – тип I; в – тип II; г – тип III; д – тип IV

Fig. 1. Types of dynamic curve: а – type 0; б – type I; в – type II; г – type III; д – type IV

Таблица 1. Сравнение патологий органов таза. Антропометрические показатели. Представлена медиана (25-й; 75-й процентиля)

Table 1. Comparison of pelvic pathologies. Anthropometry. The median (25; 75 percentiles) are presented

Показатель Parameter	Воспалительные изменения Inflammatory changes (n = 41)	Спаечный процесс Adhesions (n = 75)	Другие неопухолевые патологии Other non-tumor pathologies (n = 49)	Рак яичников Ovarian cancer (n = 39)	Рак тела матки Uterine cancer (n = 40)	Рак прямой кишки Rectal cancer (n = 37)	Рак шейки матки Cervical cancer (n = 49)	p
Возраст, лет Age, years	66 (58; 71)	49 (41; 60)	57 (50; 62)	58 (50; 65)	61 (54,5; 66)	62 (58; 70)	43 (38; 51)	0,0001
Масса тела, кг Weight, kg	60 (55; 65)	60 (58; 65)	63 (59; 72)	60 (57; 65)	60 (59; 68)	60 (58; 63)	60 (58; 68)	0,61
Рост, см Height, cm	165 (163; 169)	165 (162; 168)	165 (163; 169)	165 (162; 167)	166 (163; 170)	165 (163; 170)	167 (164; 168)	0,49
Площадь поверхности тела, см <sup>2</sup> Body surface area, cm <sup>2</sup>	1,65 (1,6; 1,76)	1,65 (1,6; 1,75)	1,68 (1,63; 1,81)	1,65 (1,61; 1,76)	1,67 (1,64; 1,79)	1,65 (1,61; 1,72)	1,65 (1,6; 1,8)	0,68

- тип I — быстрое накопление контрастного вещества (одновременный интенсивный приход контрастного вещества с фиксацией накопления контрастного вещества в артериальном русле) с быстрым вымыванием — так называемое отсутствие «плеча» динамической кривой;
- тип II — быстрое накопление контрастного вещества, высокое и короткое «плечо» и наличие вымывания контрастного вещества;
- тип III — неинтенсивное замедленное (по сравнению с появлением контрастного вещества в артериальном русле) накопление с высоким длинным «плечом» и неинтенсивным поздним вымыванием;
- тип IV — неинтенсивное слабое накопление контрастного вещества без вымывания.

Обработка данных происходила на рабочей станции врача-рентгенолога.

Проведен анализ типа перфузионной кривой от зоны перифокальной инфильтрации для прогнозирования течения и исхода заболеваний органов таза у женщин (табл. 2).

Проведен однофакторный и многофакторный анализ влияния типа динамической кривой на улучшение

состояния пациенток при патологии органов таза (табл. 3).

Также проведен однофакторный и многофакторный анализ влияния типа динамической кривой на ухудшение состояния пациенток при патологии органов таза (табл. 4).

Ввиду того, что тип динамической кривой никоим образом не влияет на прогноз заболевания органов таза у женщин, для решения вопроса о необходимости использования ДКУ при патологии органов таза нами разработан алгоритм (рис. 2).

### Обсуждение

В нашей работе всем пациенткам в протоколе сканирования было проведено ДКУ.

Поскольку оценка перфузионных показателей находит малое применение в клинической практике ввиду технических и экономических ограничений при внедрении, для анализа перфузии в зоне перифокальной инфильтрации нами было принято решение анализировать тип динамической кривой.

По результатам сбора данных после введения контрастного вещества у всех пациенток оценивали

**Таблица 2.** Сравнение патологий органов таза, характеристики зоны перифокальной инфильтрации. Представлена медиана (25-й; 75-й проценти-ли) или числовой показатель

**Table 2.** Comparison of pelvic pathologies, changes of perifocal features. The median (25; 75 percentiles) or numerical indicator are given

Показатель Parameter	Воспалительные изменения Inflammatory changes (n = 41)	Спаечный процесс Adhesions (n = 75)	Другие неопухолевые патологии Other non-tumor pathologies (n = 49)	Рак яичников Ovarian cancer (n = 39)	Рак тела матки Uterine cancer (n = 40)	Рак прямой кишки Rectal cancer (n = 37)	Рак шейки матки Cervical cancer (n = 49)	p
Наличие зоны перифокальной инфильтрации, n (%) Presence of perifocal infiltration area, n (%)	41 (100)	35 (46,6)	45 (91,8)	29 (74,3)	26 (65,0)	35 (94,6)	42 (85,7)	0,0001
Максимальный размер зоны перифокальной инфильтрации, см Maximum size of perifocal infiltration area, cm	1,2 (1,1; 1,5)	0,2 (0; 0,8)	0,7 (0,5; 0,8)	0,8 (0; 1,5)	0,4 (0; 0,85)	1,1 (0,7; 1,3)	0,9 (0,5; 1,2)	0,0001
<b>Тип динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации, n (%)</b> Type of dynamic enhancement curve for perifocal infiltration area, n (%)								
0	0	42 (56,0)	0	11 (28,2)	15 (37,5)	2 (5,4)	5 (10,2)	0,0001
I	0	0	0	8 (20,5)	1 (2,5)	0	0	
II	0	0	0	7 (18,0)	5 (12,5)	12 (32,4)	1 (2,0)	
III	12 (29,3)	5 (6,6)	0	2 (5,1)	2 (5,0)	8 (21,6)	9 (18,3)	
IV	29 (70,7)	28 (37,4)	49 (100)	11 (28,2)	17 (42,5)	15 (40,6)	34 (69,5)	

**Таблица 3.** Влияние типа динамической кривой по результатам динамического контрастирования на улучшение состояния пациенток  
**Table 3.** Influence of dynamic curve type on improvement of patients' condition

Тип динамической кривой Dynamic curve type	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
0	0,87 (0,44–1,69)	0,68	0,67 (0,32–2,12)	0,45
I	1,02 (0,98–1,07)	0,21	1,16 (0,78–2,94)	0,11
II	0,98 (0,83–1,15)	0,86	0,91 (0,89–1,34)	0,76
III	0,97 (0,90–1,05)	0,57	0,88 (0,67–1,09)	0,44
IV	0,56 (0,06–4,74)	0,59	0,12 (0,004–6,78)	0,07

**Таблица 4.** Влияние типа динамической кривой по результатам динамического контрастирования на ухудшение состояния пациенток  
**Table 4.** Influence of dynamic curve type on deterioration of patients' condition

Тип динамической кривой Dynamic curve type	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
0	1,01 (0,98–1,02)	0,94	1,04 (0,92–1,23)	0,77
I	0,95 (0,87–1,03)	0,24	0,91 (0,80–1,09)	0,32
II	1,01 (0,81–1,27)	0,89	1,07 (0,72–1,44)	0,65
III	1,02 (0,99–1,06)	0,12	1,14 (0,99–2,43)	0,09
IV	1,06 (0,91–1,11)	0,54	1,32 (0,95–1,78)	0,17

динамическую кривую от зоны перифокальной инфильтрации.

В нашей работе при оценке динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации I и II типы динамической кривой были выявлены лишь в группе опухолевой патологии. Однако, по нашим данным, 0, III и IV типы динамической кривой не продемонстрировали статистической разницы ( $p > 0,05$ ), т. е. встречались в группах как опухолевой, так и неопухолевой патологии с примерно одинаковой частотой, не выявлено достоверных различий между воспалительными изменениями, другой неопухолевой патологией (эндометриоз и проч.) и раком шейки матки.

При рассмотрении перфузионных показателей и типа динамической кривой между группами неопухолевой и опухолевой патологии в нашей работе не получено различий ( $p > 0,05$ ). Таким образом, использование ДКУ для дифференциальной диагностики должно быть ограничено только характеристиками основного патологического очага. На данный момент при новообразованиях органов таза у женщин перфу-

зионные методики используются в клинической практике лишь для дифференциальной диагностики опухолей яичников [5].

Полученные нами данные говорят о том, что ДКУ имеет ряд ограничений, не позволяющих широко его использовать для дифференциальной диагностики изменений как при первично выявленной патологии, так и после проведенного лечения для обнаружения рецидивов. Поскольку общеизвестно, что воспалительные процессы и их исходы в той или иной степени выраженности всегда имеют место как после оперативного лечения, так и после лучевой терапии [6], применение контрастирования для оценки эффективности лечения также не имеет перспектив развития.

При впервые выявленной онкологической патологии или при первичной диагностике контрастирование обосновано только при небольших новообразованиях шейки матки у женщин молодого возраста для детализации размеров образования перед трахелэктомией, для дифференциальной диагностики впервые выявленного новообразования яичников, при

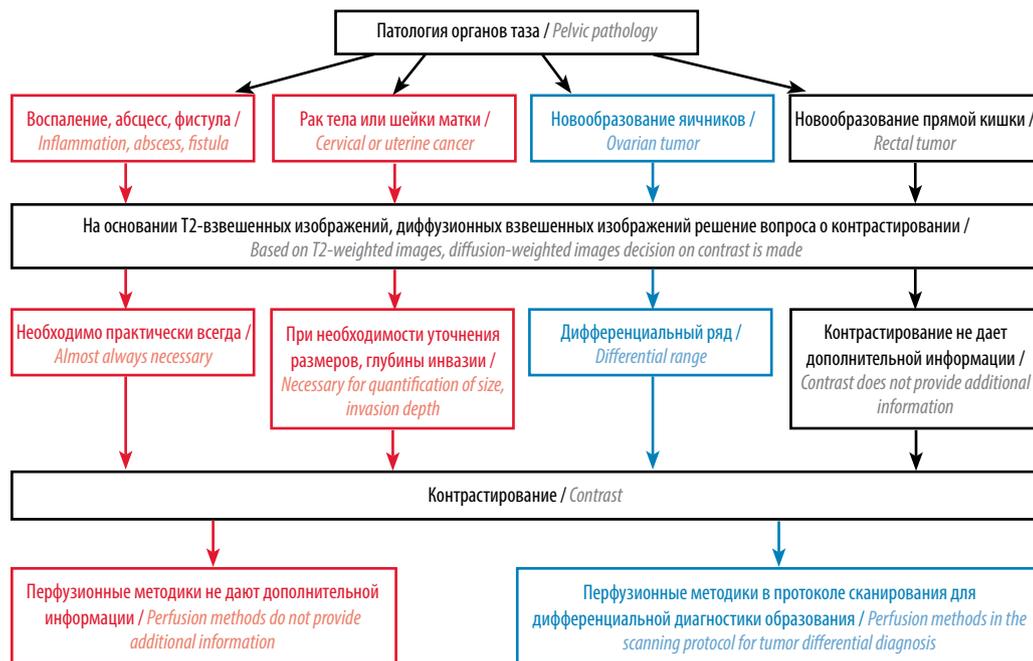


Рис. 2. Алгоритм для выбора использования контрастирования при патологии органов таза

Fig. 2. Decision-making algorithm for contrast enhancement of pelvic pathology

диагностированном раке тела матки для определения глубины инвазии, а также для оценки локальной распространенности абсцессов и детализации фистул. Важно отметить, что ДКУ или перфузионные методики целесообразно использовать только при дифференциальной диагностике новообразования яичников, что подтверждается данными литературы [3]. При раке тела матки для определения глубины инвазии в нашей работе в большинстве случаев мы ориентировались на ДВИ, лишь изредка используя данные с контрастированием. Другие исследователи также рекомендуют при раке тела матки использовать 3D-T1-ВИ с жироподавлением в первые 150 с от начала введения контрастного вещества [7]. При подготовке к трахелэктомии также важнее использовать 3D-последовательности или SE-последовательности с хорошей контрастностью и разрешением. Во всех других случаях при первичном исследовании контрастирование не несет дополнительной информации. При наблюдении в динамике спектр патологий, при которых необходимо контрастирование, еще более сокращается: при наблюдении пациенток после лечения ДКУ целесообразно использовать лишь в случае наличия воспалительных изменений для детализации абсцессов и фистул. Важно указать, что в нашей работе перфузионные методики не продемонстрировали прогностической значимости. Таким образом, контрастирование целесообразно использовать лишь в некоторых случаях для повышения диагностической значимости результатов исследования. Оценка типа динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации, по нашим данным, не имеет под собой основы

и не может быть использована ни при дифференциальной диагностике впервые выявленных образований, ни при оценке проведенного лечения.

Необходимо отметить, что в мировой литературе имеются противоречивые данные по этому вопросу [8]. Ряд авторов не обнаруживают корреляцию типа динамической кривой с малигнизацией новообразования даже при анализе данных от самого образования [5]. Другие авторы говорят о том, что тип динамической кривой и такие параметры динамической кривой, как  $K_{Trans}$  и  $K_{EP}$  от самого новообразования, могут быть полезны в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей [9].

Важно отметить, что тип динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации не повлиял на течение и исход заболевания в обеих группах. Иными словами, оценка типа динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации не имеет прогностической значимости.

В клинической практике необходимо учитывать, что возможности методики ДКУ даже с использованием динамического контрастирования крайне ограничены.

### Выводы

Оценка зоны перифокальной инфильтрации по результатам МРТ при внутривенном контрастировании не оказывает влияния на прогностическую точность метода ( $p > 0,05$ ); контрастирование может быть использовано только для дифференциальной диагностики или оценки локальной распространенности процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Daun M., Fardin S., Ushinsky A. et al. PI-RADS version 2 is an excellent screening tool for clinically significant prostate cancer as designated by the Validated International Society of Urological Pathology Criteria: a retrospective analysis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2019. DOI: 10.1067/j. cpradiol. 2019.06.010.
2. Zhang X., Pang H., Dong Y. et al. A study of dynamic contrast-enhanced MR imaging features and influence factors of pelvic bone marrow in adult females. *Osteoporos Int* 2019;30(12):2469–76. DOI: 10.1007/s00198-019-05145-w.
3. Li H.M., Qiang J.W., Ma F.H., Zhao S.H. The value of dynamic contrast – enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2017;10(1):4. DOI: 10.1186/s13048-017-0302-y.
4. Thieme S.F., Collettini F., Sehoul J. et al. Preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma: prospective intra-individual comparison of magnetic resonance volumetry, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Anticancer Res* 2018;38(8):4813–7. DOI: 10.21873/anticancer. 12791.
5. Poncelet E., Delpierre C., Kerdraon O. et al. Value of dynamic contrast-enhanced MRI for tissue characterization of ovarian teratomas: correlation with histopathology. *Clin Radiol* 2013;68 (9):909–16. DOI: 10.1016/j. crad. 2013.03.029.
6. Long A.G., Lundsmith E.T., Hamilton K.E. Inflammation and colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017;13(4):341–51. DOI: 10.1007/s11888-017-0373-6.
7. Nougaret S., Horta M., Sala E. et al. Endometrial cancer MRI staging: updated guidelines of the European Society of urogenital radiology. *Eur Radiol* 2019;29(2):792–805. DOI: 10.1007/s00330-018-5515-y.
8. Thomassin-Naggara I., Siles P., Balvay D. et al. MR perfusion for pelvic female imaging. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94(12):1291–8. DOI: 10.1016/j. diii. 2013.06.004.
9. Gity M., Parviz S., Saligheh Rad H. et al. Differentiation of benign from malignant adnexal masses by dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI): quantitative and semi-quantitative analysis at 3-Tesla MRI. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(4):1073–9. DOI: 10.31557/APJCP. 2019.20.4.1073.

**Вклад авторов**

Т.А. Берген: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.А. Фокин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

И.А. Соинов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Г.Е. Труфанов: написание текста рукописи;

А.В. Смагина: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

T.A. Bergen: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

V.A. Fokin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.A. Soynov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

G.E. Trufanov: article writing;

A.V. Smagina: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.В. Смагина / A.V. Smagina: <https://orcid.org/0000-0001-9978-5095>

Т.А. Берген / T.A. Bergen: <https://orcid.org/0000-0003-1530-1327>

В.А. Фокин / V.A. Fokin: <https://orcid.org/0000-0002-2937-6322>

Г.Е. Труфанов / G.E. Trufanov: <https://orcid.org/0000-0002-1611-5000>

И.А. Соинов / I.A. Soynov: <https://orcid.org/0000-0003-3691-2848>

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.01.2020. Принята к публикации: 25.02.2020.

Article submitted: 11.01.2020. Accepted for publication: 25.02.2020.

## Морфологические основы гистогенеза опухолей яичника

Ф.В. Новиков<sup>1</sup>, И.С. Лунёва<sup>1</sup>, Е.С. Мишина<sup>2</sup>, М.В. Мнихович<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

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

**Контакты:** Филипп Владимирович Новиков philip.novikov@mail.ru

В обзоре литературы, посвященном происхождению эпителиальных опухолей яичника (ЭОЯ), обсуждается актуальность концепций возникновения ЭОЯ, в частности из клеток вторичной мюллеровой системы. Также рассматриваются новые гипотезы происхождения ЭОЯ из эпителия фаллопиевых труб (ФТ) — их противоречивость и новая концепция «побега предшественника», претендующая на объяснение феномена отсутствия пораженных ФТ при низкодифференцированной серозной аденокарциноме яичника. Канцерогенез низкодифференцированной серозной аденокарциномы яичника из ФТ представляет большие возможности для переоценки клинических данных. Также в статье раскрывается роль стволовых клеток покровного эпителия яичников и ФТ в канцерогенезе ЭОЯ.

**Ключевые слова:** эпителиальные опухоли яичника, гистогенез, низкодифференцированная серозная аденокарцинома яичника, мюллерова система, фаллопиевы трубы, серозная интраэпителиальная карцинома, покровный эпителий яичника, стволовые клетки

**Для цитирования:** Новиков Ф.В., Лунёва И.С., Мишина Е.С., Мнихович М.В. Морфологические основы гистогенеза опухолей яичника. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):78–84.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-78-84



### Morphological basics of ovarian tumor histogenesis

F.V. Novikov<sup>1</sup>, I.S. Luneva<sup>1</sup>, E.S. Mishina<sup>2</sup>, M.V. Mnikhovich<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia;

2 Carl Marx St., Kursk 305041, Russia;

<sup>2</sup>Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia;

2 Carl Marx St., Kursk 305041, Russia;

<sup>3</sup>Central Anatomicopathological Laboratory, Research Institute of Human Morphology; 3 Tsuryupa St., Moscow 117418, Russia

Researches about the origin of epithelial ovarian tumors (EOT) tell about its conception. In particular, the origin of cells from the secondary mullerian system. Also, in the article we examine a new hypothesis that the EOT originates in the epithelium of the fallopian tube (FT) — their contradictoriness and new conception of “precursor escape” which tries to explain the phenomenon of injuries absence of FT by high-grade serous ovarian carcinoma. Carcinogenesis from the FT represents great opportunities for reassessment of clinical data. Also, the article represents the role of stem cells of the surface epithelium of ovaries and FT in EOT carcinogenesis.

**Key words:** epithelial ovarian tumors, histogenesis, high-grade serous ovarian carcinoma, mullerian system, fallopian tubes, serous tubal intraepithelial carcinoma, ovarian surface epithelium, stem cells

**For citation:** Novikov F.V., Luneva I.S., Mishina E.S., Mnikhovich M.V. Morphological basics of ovarian tumor histogenesis. Opuhholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):78–84. (In Russ.).

Подавляющее большинство новообразований яичников являются эпителиальными опухолями яичников (ЭОЯ). В ЭОЯ, помимо выделения гистологических типов, различают 2 основные группы: опухоли I и II типов. Это разделение основано на молекулярно-генетических особенностях ЭОЯ и позволяет прогнозировать клиническое течение опухоли. Опухоли I типа

включают высокодифференцированные серозные, муцинозные, эндометриоидные и светлоклеточные карциномы, которые имеют тенденцию к медленному росту, часто из идентифицируемого предшественника — пограничной опухоли. Эти новообразования характеризуются специфическими мутациями в генах *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *CTNNB1*, *PTEN* и *PIK3CA*, но редко в гене

*TP53*. Данные опухоли генетически относительно стабильны, составляют 25 % рака яичников (РЯ) и обуславливают 10 % смертность [1]. Напротив, карциномы II типа классифицируются как низкодифференцированные быстро прогрессирующие неоплазии, которые имеют высокую частоту мутаций гена *TP53*, но редко содержат альтерации генов, обнаруженные в опухолях I типа [1]. Низкодифференцированная серозная аденокарцинома яичника (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) является наиболее распространенной опухолью II типа, на которую приходится почти 75 % всех ЭОЯ, и причиной 90 % случаев смерти от РЯ. В настоящее время нет надежных методов раннего выявления HGSOC, что приводит к поздней диагностике опухоли на запущенных стадиях у большинства пациенток, когда ее имплантационный рост затрагивает брюшину и формируются отдаленные метастазы [1, 2]. Меж- и внутриопухолевая гетерогенность HGSOC снижает вероятность применения единой терапии, которая оказалась бы эффективной для большинства пациенток [2].

Вопросы патогенеза ЭОЯ с каждым годом становятся все актуальнее и привлекают большее число исследователей. Повестка дня диктуется тем, что пациентки с III или IV стадией заболевания имеют низкую 25 % 5-летнюю выживаемость [3]. Тем не менее, несмотря на агрессивное клиническое течение РЯ, Американское онкологическое общество ожидает увеличения числа выживших больных с данным новообразованием в следующем десятилетии [4].

Рассмотрим основные концепции патогенеза РЯ. Прошлые концепции, формировавшие представление о канцерогенезе ЭОЯ, можно обобщить следующим образом:

- 1) существуют глубокие различия между гистологическими типами ЭОЯ, однако большинство случаев РЯ являются полноценным серозным раком, и, следовательно, РЯ рассматривается как единое заболевание [1];
- 2) овариальные опухоли происходят из покровного эпителия яичника – видоизмененного мезотелия, который образуется из целомиического листка, способен к метапластической трансформации [5] и прорастает в подлежащую строму, что приводит к образованию кист-включений, которые подвергаются злокачественной трансформации [1];
- 3) злокачественные клетки с поверхности яичника распространяются на поверхность брюшины таза и брюшной полости [1];
- 4) РЯ склонен к короткому периоду удвоения опухоли и быстрому, универсальному характеру метастазирования.

Долгое время многочисленные исследователи ставили своей целью обнаружить клетку – предшественника ЭОЯ. Большая часть ученых предполагала ее

происхождение из покровного эпителия яичников. Однако подобный предшественник не был найден, что привело к предположению, что ЭОЯ развиваются *de novo* [6]. Очевидно, что гипотеза, утверждающая, что РЯ возникает *de novo*, отражала незнание ранних стадий канцерогенеза ЭОЯ, что способствовало развитию концепций неовариального происхождения ЭОЯ [1].

Для объяснения феномена сходства эпителия РЯ с эпителием, выстилающим матку и фаллопиевы трубы (ФТ), была выдвинута теория происхождения ЭОЯ из «вторичной системы Мюллера» – остатков мюллерова хода (гетеротопий), локализованных на поверхности тазовой и абдоминальной брюшины. К гетеротопиям относятся эпителиальные кисты, морфологически напоминающие эпителий маточной трубы и эндометрий. Классическим примером гетеротопий являются паратубарные мюллеровы кисты – остатки парамезонефрических протоков [7]. В 1957 г. М.Ф. Глазунов выдвинул теорию, согласно которой цистаденомы в гистогенетическом отношении связываются с имплантацией по яичнику мюллеровых ходов, прежде всего ФТ. Данная теория основывалась на сходстве эпителия цистаденом с эндометрием и эпителием ФТ, где по функциональным особенностям он может быть цилиндрическим, секреторным и мерцательным [8]. Исследователи считали, что кортикальные мюллеровы кисты в яичниках малигнизируются, что приводит к возникновению ЭОЯ. Таким образом, вторичная мюллерова система считалась вероятным источником серозных и эндометриоидных карцином, обнаруженных в яичниках или брюшине [9, 10].

На сегодняшний день вторичная мюллерова система является признанным источником пограничных и высокодифференцированных эндометриоидных и серозных опухолей, которые часто ассоциируются с эндометриозом и эндосальпингиозом [11]. Однако эта теория плохо объясняет происхождение HGSOC. Во-первых, кисты-включения редко экспрессируют ген *p53* [12, 13]. Во-вторых, мутации гена *TP53* при экстраовариальном эндосальпингиозе являются казуистической находкой. Можно было бы утверждать, что кистозная природа ЭОЯ указывает на происхождение трансформированных клеток внутри кист, однако кистозная гистоархитектура опухоли также часто встречается в метастатических поражениях. В-третьих, если провоспалительные факторы при овуляции и другие факторы риска являются неотъемлемой причиной повреждений ДНК, то их доступ в кисты-включения ограничен как анатомически, так и функционально, особенно если они развиваются после менопаузы [14]. Поэтому требуется дальнейший поиск предшественника ЭОЯ, способного удовлетворить концепцию этапности канцерогенеза для HGSOC.

Теория канцерогенеза ЭОЯ из эпителия ФТ возникла в конце 1990-х – начале 2000-х годов, когда значительно

возросло количество профилактических сальпингоо-вариоэктомий, которые выполнялись пациенткам с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* [15]. При последующем проведении патоморфологического исследования в самих яичниках не было найдено фокусов опухолевого роста, однако в дистальных отделах ФТ часто выявлялись серозные интраэпителиальные карциномы (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC) и инвазивные серозные карциномы. Основываясь на этих наблюдениях, J. Piek и соавт. [16] выдвинули гипотезу, согласно которой клетки STIC имплантируются на яичнике и имитируют первичную опухоль. Патоморфологами был разработан протокол, называемый SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end), для систематической оценки ФТ после профилактических сальпингоо-вариоэктомий у носительниц мутации гена *BRCA*, что привело к выявлению ранних серозных карцином в дистальном конце ФТ. В большинстве случаев опухоль локализовалась в фимбриях и представляла собой STIC [17–19]. В самих же яичниках не было обнаружено ни интраэпителиальных, ни инвазивных серозных карцином [12, 19]. При нахождении очагов инвазивной HGSOC в ФТ также были обнаружены STIC, которые экспрессировали гены *Ki-67* и *p53*, что было установлено иммуногистохимически. Секвенирование ДНК выявило, что большинство поражений STIC обусловлены той же мутацией гена *TP53*, что и в случае HGSOC [20, 21], что свидетельствует об их клональной природе.

При проведении комплексного генетического профилирования ЭОЯ было выявлено, что серозные опухоли больше родственны эпителию ФТ, чем мезотелию [15, 22].

Дальнейшее исследование ФТ выявило небольшие фокусы доброкачественных секреторных клеток, которые демонстрировали сильное окрашивание на гены *p53* и *γ-H2AX*. Очаги *p53*-положительных клеток содержали мутации *TP53*, но не пролиферировали [18]. Эти участки были названы «метки *p53*» (*p53 signature*) на основании их обнаружения иммуногистохимическим методом при окрашивании на ген *p53*. В зарубежной литературе их именуют ранними серозными пролиферациями (early serous proliferations, ESP), однако стоит заметить, что это понятие можно трактовать шире, так как не все ESP экспрессируют ген *p53*. Важно отметить, что «метки *p53*», поражение STIC и HGSOC были у одних и тех же пациенток. Мутация гена *TP53* [18] подразумевает клональную связь между непролиферативной «меткой *p53*», интраэпителиальным поражением и инвазивным раком.

Таким образом, STIC, расположенные в фимбриях и дистальных отделах ФТ, являются источником HGSOC. Р.О. Brown и С. Palmer представили модель прогрессирования HGSOC на основе STIC. Они подсчитали, что существует латентное временное окно в 5 лет от

развития STIC до начала обширного метастазирования HGSOC [23].

Для того чтобы опухолевые клетки смогли попасть на поверхность яичника, они должны иметь доступ к кровеносным и лимфатическим сосудам. R.J. Kurman и I. Shih утверждают, что фимбрии ФТ имеют богатую ангиолимфатическую сеть, которая находится почти в прямом контакте с базальной мембраной трубного эпителия, и опухоли не требуется значительной инвазии, чтобы проникнуть в нее [1].

Однако инвазия в сосудистую сеть в случае STIC не является необходимой предпосылкой для ее распространения. STIC морфологически и иммуногистохимически похожи на эндометриоидные интраэпителиальные карциномы, которые рассматриваются как предшественники или ранние формы серозного рака матки. Эти поражения получили название «серозный рак поверхности матки», и было показано, что их распространение в брюшную полость возможно не только через инвазию в подлежащий миометрий, но и путем заброса в брюшную полость через ФТ [24]. Предполагается, что клетки STIC могут попадать в брюшную полость и имплантироваться на поверхности яичника и брюшины при отсутствии инвазивного роста в ФТ. Доказательствами, подтверждающими эту гипотезу, являются положительные смывы из малого таза у женщин, где единственным опухолевым поражением была STIC [25]. Исследование Y. Yang-Hartwich и соавт. продемонстрировало, что гранулезные клетки в яичнике секретируют SDF-1 (стромальный клеточный фактор 1) [26], который функционирует как хемоаттрактант и привлекает трансформированные клетки ФТ к яичнику, что предполагает яичник как первичное место метастазирования. Также A. Russo и соавт. показали, что мутации генов *P TEN* и *WNT4* имеют решающее значение для метастазирования в яичник интраэпителиальной карциномы ФТ [27].

Какова доля HGSOC, возникающих из ФТ? Исследования сообщают, что примерно 50–60 % низкодифференцированных серозных аденокарцином яичника связаны с поражением STIC в ФТ, причем диапазон полученных данных варьирует от 16 до 100 % вне зависимости от объемов выборок [2]. Существует ряд предположений, объясняющих, почему ассоциация между HGSOC и STIC не выше:

- 1) небольшое количество материала, взятого на патоморфологическое исследование [28, 29], и альтернативная трактовка видимых изменений врачами-патоморфологами [30, 31];
- 2) связь HGSOC с серозными пограничными опухолями и низкодифференцированными серозными карциномами. В этих случаях в опухолях мутации гена *KRAS* были идентичны тем, что и в серозных пограничных опухолях при отсутствии мутации гена *TP53* [32]. Это свидетельствует о том, что некоторые

низкодифференцированные серозные карциномы возникают из HGSOС, а не обычным (II тип) путем, который начинается с мутации *TP53*;

- 3) элиминация предшественников инвазивной опухоли;
- 4) во время овуляции при тесном контакте фимбрий с яичником STIC смещаются и имплантируются [2];
- 5) высокая частота *p53*-отрицательных STIC, не определяемых иммуногистохимически [33].

Так как STIC обнаруживается только в 50–60 % случаев HGSOС, современные исследования дистального отдела ФТ придают большое значение в возникновении HGSOС ESP, которые ранее рассматривались как образования, не имеющие метастатического потенциала. Ранее их роль обсуждалась только в качестве предшественников STIC. В той или иной форме ESP могут быть обнаружены в маточных трубах у 50–70 % здоровых женщин [34].

Учитывая высокую частоту мутаций в гене *TP53* в HGSOС и сходство генетических мутаций всех низкодифференцированных аденокарцином яичника независимо от их ассоциации с STIC, исследователи предположили, что если ФТ играет доминирующую роль в развитии HGSOС, то некоторые ESP должны были стать прямыми предшественниками HGSOС. Было обнаружено, что 54 % STIC связаны с ESP [18].

Как говорилось выше, происхождение HGSOС из STIC было четко установлено путем обнаружения общих специфических мутаций в гене *TP53* [20, 21]. Аналогично был решен вопрос, имеют ли ESP ту же мутацию в гене *TP53*, что и низкодифференцированная аденокарцинома яичника. В недавнем исследовании 32 ФТ у пациенток с HGSOС STIC были обнаружены в 3 случаях, в то время как ESP – в 41 % (13 из 32) случаев, в том числе в 1 случае с STIC, при этом у 12 из 13 пациенток с ESP имелись мутации гена *TP53*. Мутации в гене *TP53* в 9 случаях из 12 при ESP были идентичны мутациям в HGSOС. Полученные данные убедительно свидетельствуют об идентичности ESP в дистальном отделе ФТ и некоторых HGSOС [35].

Генетически измененные эпителиальные клетки ESP попадают в брюшную полость, где претерпевают злокачественную трансформацию и создают видимость спонтанного канцерогенеза без участия поражений ФТ. Данная гипотеза в зарубежной литературе называется как «побег предшественника» (precursor escape) и, будучи новой с точки зрения серозного канцерогенеза в яичнике, имеет прецедент в виде модели канцерогенеза эндометриоидной аденокарциномы из эндометриоза. Было показано, что множественные очаги эндометриоза имеют общие генетические альтерации с эндометриоидной аденокарциномой, указывающие на их общее происхождение. Кроме того, в настоящее время считается, что синхронные аденокарциномы яичников и эндометрия имеют

общую клетку происхождения, возможно, из эндометрия [36–38]. В своей недавней статье К.И. Жорданиа задает сакраментальный вопрос: может ли возникнуть эндометриоидный РЯ при отсутствии матки (эндометрия) [39]? Ответ, скорее всего, отрицательный.

Гипотеза «побега предшественника» дополняет теорию происхождения HGSOС из ФТ. Ее значимость для понимания канцерогенеза HGSOС заключается в том, что она удовлетворяет 3 требованиям. Во-первых, несмотря на вариативность мутаций, все HGSOС имеют общие мутации в гене *TP53*, и единственные предшественники с этими мутациями найдены в дистальных отделах маточных труб, а не в покровном эпителии яичников или во вторичной мюллеровой системе. Во-вторых, последовательность «предшественник–рак» имеет идентифицируемого предшественника, будь то STIC или ESP. В-третьих, несоответствие частоты одновременной встречаемости между STIC и HGSOС может объясняться «побегом предшественника», что указывает на двойственный способ распространения опухоли. Например, ранние HGSOС по определению будут распознаваться только как STIC, потому что это единственная форма трубной HGSOС. В то же время злокачественная трансформация клеток ESP после «побега предшественника» объясняет обширное распространение HGSOС при отсутствии STIC, поскольку HGSOС не может быть обнаружена до тех пор, пока не пройдет клинически латентный период, в течение которого клетки ESP подвергнутся злокачественной трансформации и опухоль распространится по всей брюшине [40]. По мнению авторов, требуется определить ранние маркеры избегания апоптоза клетками ESP, что позволит понять их роль в каждом конкретном случае HGSOС.

Парадигма происхождения РЯ из маточных труб мотивировала разработку новой, экспериментальной модели на лабораторных животных. Появление генно-инженерных моделей, которые повторяют канцерогенез HGSOС из ФТ, предоставляет большие возможности для выполнения исследований, которые дополняют клинические данные [31, 33, 41, 42].

До сих пор остается нерешенным вопрос, какая клетка-предшественник способна детерминировать весь пестрый спектр гистотипов ЭОЯ, является ли она изначально потомком высокодифференцированной клетки ФТ или гетеротопии вторичной мюллеровой системы либо же первично обладает характеристиками плюрипотентной стволовой клетки. В многочисленных исследованиях было показано, что стволовые клетки являются клетками-предшественниками для многих злокачественных новообразований эпителиального происхождения. Долговечность этих клеток позволяет им накапливать мутации, приводящие к злокачественной трансформации [43–45].

Пластичность трансформированных стволовых клеток может объяснить фенотипическую неоднородность ЭОЯ.

Экспериментальные данные о существовании раковых стволовых клеток яичников впервые были получены в 2005 г., когда S.A. Varat и соавт. [46] идентифицировали клон клеток из асцита пациентки с РЯ в многослойной сфероидной культуре. В недавних исследованиях были обнаружены стволовые клетки в интактном покровном эпителии яичников, идентифицируемые как LGR5<sup>+</sup>, и стволовые клетки дистального отдела маточных труб, экспрессирующие CD44 и KRT5, что привело к формулировке гипотезы об их потенциальной роли в канцерогенезе ЭОЯ [47, 48]. Вполне вероятен путь канцерогенеза, при котором инициируется мутация в стволовой клетке (LGR5<sup>+</sup> и/или другой), что приводит к ее неопластической трансформации и дифференцировке по нескольким линиям мюллеровой системы. Как видим, происходит «реинкарнация» гипотезы о канцерогенезе *in situ*, но уже с вполне фенотипированным предшественником.

Также потенциальное значение в генезисе ЭОЯ имеет идентификация большой популяции стволовых клеток Aldh1<sup>+</sup> и Lgr5<sup>+</sup> на границе эпителия яичника и фимбрий у мышей [49]. По сравнению с их дифференцированными потомками, стволовые клетки демонстрируют повышенную пролиферацию *in vitro* и высокий потенциал трансформации *in vivo* после инактивации генов-супрессоров *Trp53* и *Rb1*, которые часто мутируют при HGSOС [49].

У человека граница между покровным эпителием яичников и эпителием фимбрий представляет собой переходную зону с экспрессией антигенов клеток как покровного эпителия яичников, так и эпителия ФТ [50–52], а также стволовых клеток [53]. Переходная зона насыщена факторами дифференцировки, исходящими как из покровного эпителия яичника, так и из эпителия

фимбрий, которые могут приводить к малигнизации гетеротопных стволовых клеток по обе стороны пограничной зоны. Эпителий переходной зоны считается основным источником малигнизированных клеток в канцерогенезе многих эпителиальных злокачественных новообразований. Вполне возможно, что разнонаправленное регулирование дифференцировки потомков стволовых клеток в переходной зоне покровного эпителия яичников и эпителия ФТ делает эти клетки более восприимчивыми к индукции канцерогенеза.

Проблема происхождения ЭОЯ далека от своего разрешения. На сегодняшний день большинство исследователей склоняются к двойственной теории происхождения РЯ [54]. Считается, что высокодифференцированные опухоли происходят из гетеротопий мюллеровой системы, в то время как низкодифференцированные неоплазии – из ФТ. Однако повторяемость результатов исследований, задачей которых является нахождение предшественника низкодифференцированных серозных карцином, крайне вариabельна вне зависимости от объема выборок. Средняя частота обнаружения STIC, сочетанной с HGSOС, составляет 50–60 %, поэтому и была предложена теория «побега предшественника» – имплантационного метастазирования клеток ESP. Данная теория позволяет объяснить случаи HGSOС без предшествующих поражений ФТ. Также в мировой литературе обсуждается роль стволовых клеток как покровного эпителия яичников, так и ФТ в канцерогенезе ЭОЯ, поскольку с одной стороны они могут обеспечить значительную вариabельность гистотипов ЭОЯ, а с другой – быть одной из причин резистентности ЭОЯ к проводимой химиотерапии. Дальнейшие исследования происхождения ЭОЯ позволят найти новые маркеры ранних неопластических процессов в ФТ и покровном эпителии яичников, а также определят новые тенденции в тактике ведения пациенток с РЯ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kurman R.J., Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
2. Kroeger P.T., Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(1):26–34. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000340.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
4. American Cancer Society. Cancer treatment & survivorship facts & figures 2016–2017. Atlanta, 2016.
5. Ашрафян Л.А. Спорадический рак яичников: вероятная модель патогенеза. *Журнал акушерства и женских болезней* 2012;(4):3–10. [Ashrafyan L.A. Sporadic ovarian cancer: The probable model of pathogenesis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012;(4):3–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD6143-10.
6. Kurman R., Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:3:433–43. DOI: 10.1097/pas.0b013e3181cf3d79.
7. Lauchlan S.C. The secondary mullerian system revisited. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:73–9.
8. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза). Л., 1954. [Glazunov M.F. Ovarian tumors (morphology, histogenesis, problems of pathogenesis). Leningrad, 1954. (In Russ.)].
9. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:191–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70308-5.
10. Banet N., Kurman R.J. Two types of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis.

- Int J Gynecol Pathol 2015;34:3–8.  
DOI: 10.1097/PGP.000000000000120.
11. McCaughey W.T., Kirk M.E., Lester W. et al. Peritoneal epithelial lesions associated with proliferative serous tumours of ovary. *Histopathology* 1984;8:195–220.
  12. Folkins A.K., Jarboe E.A., Saleemuddin A. et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with *BRCA* mutations. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):168–73.  
DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.012.
  13. Barakat R.R., Federici M.G., Saigo P.E. et al. Absence of premalignant histologic, molecular, or cell biologic alterations in prophylactic oophorectomy specimens from *BRCA1* heterozygotes. *Cancer* 2000; 89:383–90. DOI: 10.1002/1097-0142 (20000715)89:2<383::aid-cnrc25>3.0.co;2-t.
  14. Bahar-Shany K., Brand H., Sapoznik S. et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132:322–7.  
DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.015.
  15. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Королев А.В. и др. Роль диспластических изменений эпителия маточной трубы в гистогенезе рака яичников. *Архив патологии* 2014;(4):9–14. [Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Korolev A.V. et al. Role of dysplastic changes in the uterine tubal epithelium in the histogenesis of ovarian cancer. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2014;(4):9–14. (In Russ.)].
  16. Piek J.M., Verheijen R.H., Kenemans P. et al. *BRCA1/2*-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecol Oncol* 2003;90(2):491.  
DOI: 10.1016/s0090-8258(03)00365-2.
  17. Shaw P.A., Rouzbahman M., Pizer E.S. et al. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of *BRCA1/2* mutation carriers. *Mod Pathol* 2009;22:1133–8.  
DOI: 10.1038/modpathol.2009.89.
  18. Lee Y., Miron A., Drapkin R. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26–35.  
DOI: 10.1002/path.2091.
  19. Medeiros F., Muto M.G., Lee Y. et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230–6.  
DOI: 10.1097/01.pas.0000180854.28831.77.
  20. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A. et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–9. DOI: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47.
  21. Kuhn E., Kurman R.J., Vang R. et al. *TP53* mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma – evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012;226:421–6.  
DOI: 10.1002/path.3023.
  22. Tone A.A., Begley H., Sharma M. et al. Gene expression profiles of luteal phase fallopian tube epithelium from *BRCA* mutation carriers resemble high-grade serous carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(13):4067–78.  
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4959.
  23. Brown P.O., Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000114.  
DOI: 10.1371/journal.pmed.1000114.
  24. Wheeler D.T., Bell K.A., Kurman R.J. et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24:797–806.
  25. Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F. et al. Primary fallopian tube malignancies in *BRCA*-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985–90.  
DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2622.
  26. Yang-Hartwich Y., Gurrea-Soteras M., Sumi N. et al. Ovarian and extra-ovarian origin of ovarian cancer. *Sci Rep* 2014;4:6116. DOI: 10.1038/srep06116.
  27. Russo A., Czarnecki A.A., Dean M. et al. PTEN loss in the fallopian tube induces hyperplasia and ovarian tumor formation. *Oncogene* 2018;37:1976–90.  
DOI: 10.1038/s41388-017-0097-8.
  28. Rabban J.T., Garg K., Crawford B. et al. Early detection of high-grade tubal serous carcinoma in women at low risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome by systematic examination of fallopian tubes incidentally removed during benign surgery. *Am J Surg Pathol* 2014;38:729–42.  
DOI: 10.1097/PAS.000000000000199.
  29. Mahe E., Tang S., Deb P. et al. Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in the “sectioning and extensively examining the FIMbriated end” (SEE-FIM) protocol? *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:353–7.  
DOI: 10.1097/PGP.0b013e318264ae09.
  30. Carlson J.W., Jarboe E.A., Kindelberger D. et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: diagnostic reproducibility and its implications. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:310–4.  
DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181c713a8.
  31. Visvanathan K., Vang R., Shaw P. et al. Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma based on morphologic and immunohistochemical features: a reproducibility study. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1766–75.  
DOI: 10.1097/PAS.0b013e31822f58bc.
  32. Dehari R., Kurman R.J., Logani S. et al. The development of highgrade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1007–12.  
DOI: 10.1097/PAS.0b013e31802cbb9.
  33. Novak M., Lester J., Karst A.M. et al. Stathmin 1 and p16 (INK4A) are sensitive adjunct biomarkers for serous tubal intraepithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2015;139:104–11.  
DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.07.100.
  34. Mehra K.K., Chang M.C., Folkins A.K. et al. The impact of tissue block sampling on the detection of p53 signatures in fallopian tubes from women with *BRCA1* or 2 mutations (*BRCA\**) and controls. *Mod Pathol* 2011;24:152–6.  
DOI: 10.1038/modpathol.2010.171.
  35. Soong T.R., Howitt B.E., Miron A. et al. Evidence for lineage continuity between early serous proliferations (ESPs) in the fallopian tube and disseminated high-grade serous carcinomas. *J Pathol* 2018;25.  
DOI: 10.1002/path.5145.
  36. Anglesio M.S., Bashashati A., Wang Y.K. et al. Multifocal endometriotic lesions associated with cancer are clonal and carry a high mutation burden. *J Pathol* 2015;236: 201–9. DOI: 10.1002/path.4516.
  37. Anglesio M.S., Wang Y.K., Maassen M. et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv428.  
DOI: 10.1093/jnci/djv428.
  38. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J. et al. Role of Kras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med* 2005;11:63–70.  
DOI: 10.1038/nm1173.
  39. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Логинов В.И. и др. Синхронные эндометриодные опухоли матки и яичников. Сложности интерпретации. Проблемы репродукции 2018;24(4):66–70. [Zhorдания К.И., Payanidi Yu.G., Loginov V.I. et al. Synchronous endometrioid tumors of the uterus and the ovaries. Complicacy of interpretation. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2018;24(4):66–70. (In Russ.)].  
DOI: 10.17116/repro20182404166.
  40. Rinda T.S., Howitt B.E., Horowitz N. et al. The fallopian tube, “precursor escape” and narrowing the knowledge gap to the origins of high-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2018;152(2):426–33.  
DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.11.033.
  41. Vang R., Visvanathan K., Gross A. et al. Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:243–53.  
DOI: 10.1097/PGP.0b013e31823b8831.
  42. Dubeau L., Drapkin R. Coming into focus: the nonovarian origins of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 8): viii28–35.  
DOI: 10.1093/annonc/mdt308.

43. Barker N., Ridgway R.A., van Es J.H. et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 2009;457:608–11. DOI: 10.1038/nature07602.
44. Zhu L., Gibson P., Curre D.S. et al. Prominin 1 marks intestinal stem cells that are susceptible to neoplastic transformation. *Nature* 2009;457:603–7. DOI: 10.1038/nature07589.
45. Sangiorgi E., Capecchi M.R. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells. *Nat Genet* 2008;40:915–20. DOI: 10.1038/ng.165.
46. Vapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B., Kurrey N.K. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2005;65:3025–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3931.
47. Ng A., Tan S., Singh G. et al. Lgr5 marks stem/progenitor cells in ovary and tubal epithelia. *Nat Cell Biol* 2014;16:745–57. DOI: 10.1038/ncb3000.
48. Pail D.Y., Janzen D.M., Schafencracker A.M. et al. Stem-like epithelial cells are concentrated in the distal end of the fallopian tube: a site for injury and serous cancer initiation. *Stem Cells* 2012;30(11):2487–97. DOI: 10.1002/stem.1207.
49. Flesken-Nikitin A., Hwang C., Cheng C.Y. et al. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature* 2013;495:241–5. DOI: 10.1038/nature11979.
50. Bahar-Shany K., Brand H., Sapoznik S. et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132:322–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.015.
51. Auersperg N. The origin of ovarian carcinomas: a unifying hypothesis. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:12–21. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181f45f3e.
52. Auersperg N., Woo M.M., Gilks C.B. The origin of ovarian carcinomas: a developmental view. *Gynecol Oncol* 2008;110:452–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.05.031.
53. Auersperg N. The stem-cell profile of ovarian surface epithelium is reproduced in the oviductal fimbriae, with increased stem-cell marker density in distal parts of the fimbriae. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:444–53. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182800ad5.
54. Асатурова А.В. Источники происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Злокачественные опухоли 2019;(3s1):9–14. [Asaturova A.V. Sources of highly-malignant serous ovarian carcinomas. *Zlokachestvennie opukholi = Malignant Tumors* 2019;(3s1):9–14. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-9-14.

**Вклад авторов**

Ф.В. Новиков: концепция и дизайн исследования, сбор материала и написание статьи;  
И.С. Лунёва: концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи;  
Е.С. Мишина, М.В. Мнихович: редактирование рукописи.

**Authors' contributions**

F.V. Novikov: research concept and design, data collecting and article writing;  
I.S. Luneva: research concept and design, article editing;  
E.S. Mishina, M.V. Mnikhovich: article editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ф.В. Новиков / F.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-8902-859X>  
И.С. Лунёва / I.S. Luneva: <https://orcid.org/0000-0002-6021-2068>  
Е.С. Мишина / E.S. Mishina: <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>  
М.В. Мнихович / M.V. Mnikhovich: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>

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

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

## Особенности оказания онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19: взгляд юриста и клинициста

Н.Ю. Чернусь<sup>1</sup>, А.Г. Кедрова<sup>2, 3</sup>, С.Э. Красильников<sup>4, 5</sup>, О.И. Иванинский<sup>4, 5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт философии и права Сибирского отделения Российской академии наук»;  
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Николаева, 8;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России);  
Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>3</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск,  
Красный проспект, 52;

<sup>5</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»;  
Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2

**Контакты:** Надежда Юльевна Чернусь [preiudicia@yandex.ru](mailto:preiudicia@yandex.ru)

Прошедший 2019 год и первые месяцы 2020 года запомнились началом распространения угрожающей человеческой цивилизации инфекции *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2. В связи с эпидемией, которая быстро переросла в пандемию, 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение и обладающая высокими рисками на глобальном уровне. Молниеносный рост заболеваемости поставил в трудные условия всю медицинскую службу страны, однако обеспечение защиты прав пациентов оставалось одной из приоритетных задач здравоохранения. Перепрофилирование многих медицинских учреждений или введение противоэпидемического карантинного режима частично ограничивало доступность необходимой онкологической помощи, что ущемляло права пациентов. В связи с этим многие профессиональные сообщества выпустили рекомендации, регламентирующие особенности оказания специализированной медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. **Цель настоящей работы** – оценить эффективность и обоснованность перепрофилирования и перевода на противоэпидемический режим функционирования медицинских учреждений, оказывающих онкологическую помощь, с учетом федерального законодательства и местных, краевых ограничений, принятых в связи с угрозой распространения COVID-19.

Отмечается, что любые юридические запреты и ограничения должны оправдываться целями, ради которых они установлены, быть научно обоснованными и не нарушать провозглашенные Конституцией РФ права и свободы человека. Предпринимаемые государством меры, направленные на сдерживание распространения эпидемии COVID-19, должны быть необходимыми для предупреждения либо устранения возможного вреда, если это невозможно осуществить другими средствами и если причиняемый при этом вред правам граждан является наименьшим из возможных.

**Ключевые слова:** законодательство об охране здоровья граждан, защита прав пациентов, оказание онкологической помощи, ограничение прав пациентов при пандемии COVID-19, организация оказания онкологической помощи

**Для цитирования:** Чернусь Н.Ю., Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Иванинский О.И. Особенности оказания онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19: взгляд юриста и клинициста. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020; 16(1):85–90.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-85-90



### Characteristics of oncological care in the reality of COVID-19 pandemic: views of a lawyer and a clinician

N. Yu. Chernus<sup>1</sup>, A. G. Kedrova<sup>2, 3</sup>, S. E. Krasilnikov<sup>4, 5</sup>, O. I. Ivaninskiy<sup>4, 5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Philosophy and Law of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Nikolaeva St., Novosibirsk 630090, Russia;

<sup>2</sup>Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies FMBA (FRCS FMBA);  
28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia;

<sup>3</sup>Academy of Postgraduate Education of the FRCS FMBA; 91 Volokolamskoe Highway, Moscow 125371, Russia;

<sup>4</sup>Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Krasnyy Avenue, Novosibirsk 630091, Russia;

<sup>5</sup>Novosibirsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia

The past 2019 and the beginning of 2020 were remembered as the beginning of the spread of the threatening human civilization of the Coronavirus Disease 2019 infection (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, that threatens human civilization. In connection with the epidemic, which quickly turned into a pandemic, on March 11, 2020, the World Health Organization declared a public health emergency of international significance, with high risks at the global level. Despite the growing incidence and spread of COVID-19 in our country,

ensuring the protection of patients» rights is still one of the priorities of public health. It is necessary to assess the extent to which the re-profiling or introduction of an anti-epidemic regime in medical institutions that provide cancer care restricts the rights of patients whose guarantees, despite the pandemic, are enshrined in current legislation.

**The aim of the study** is to analyze the legislation on restricting the rights of patients in connection with the threat of spread of COVID-19, evaluate the effectiveness and validity of re-profiling and switching to an anti-epidemic mode of operation of medical institutions that provide cancer care.

It is noted that any legal prohibitions and restrictions must be justified by the purposes for which they are established, be scientifically justified and not violate the human rights and freedoms proclaimed by the Constitution of the Russian Federation. Measures taken by the state to contain the spread of the COVID-19 epidemic should be necessary to prevent or eliminate possible harm, if this cannot be done by other means and if the harm to the rights of citizens is the least possible.

**Key words:** legislation on public health protection, protecting patients' rights, the provision of cancer care, restricting patient rights in the COVID-19 pandemic, organization of cancer care

**For citation:** Chernus N.Yu., Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Ivanninskiy O.I. Characteristics of oncological care in the reality of COVID-19 pandemic: views of a lawyer and a clinician. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020; 16(1):85–90. (In Russ.)*.

С начала XXI в. инфекционные болезни продолжают наносить существенный медицинский, социальный и экономический вред человечеству. Степень их негативного воздействия подтверждается статистическими данными, которые демонстрируют стабильно высокий уровень смертности. Так, в 2019 г. от некоторых инфекционных и паразитарных болезней в стране умерло 26 718 человек трудоспособного возраста [1]. В этой структуре заболеваемости грипп и острые респираторные вирусные инфекции составляют 95 % и остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения. Экономический ущерб, причиняемый народному хозяйству этими инфекциями, составляет более 10 трлн рублей в год. Ранее сделанные прогнозы Всемирной организации здравоохранения и Федерального центра по гриппу предсказывали появление нового варианта вируса, к которому у населения отсутствует иммунитет [2], и вот ожидаемый более 20 лет вирус, наконец, проявил себя, оказывая глубокое и продолжительное воздействие на системы здравоохранения во всем мире. События последних месяцев подтвердили глобальный характер эпидемического потенциала патогена SARS-CoV-2 (2019-nCoV), который привел к пандемии, что было заявлено Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. [3]. В связи с этим в области общественного здравоохранения всех стран объявлена чрезвычайная ситуация.

Тем не менее, несмотря на смертельную угрозу пандемии, люди во всем мире продолжают болеть и умирать от известных и весьма распространенных заболеваний, к которым, в частности, относятся злокачественные опухоли. Стабильный рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (56 747 человек трудоспособного возраста в 2019 г.) [4] оставляет тему доступности и своевременности оказания специализированной медицинской помощи крайне актуальной. При этом данные зарубежной статистики вызывают беспокойство. Так, согласно отчету IQVIA

Institute for Human Data Science, изучающему тенденции в Соединенных Штатах, более 80 тыс. диагнозов 5 распространенных видов рака могут быть пропущены или отсрочены к началу июня из-за перебоев в медицинском обслуживании, вызванных пандемией инфекции Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). По данным авторов отчета A. Murray и M. Kleinrock [5], частота проведения скрининговых и мониторинговых тестов на рак молочной железы, предстательной железы, колоректальный рак, рак шейки матки и легких в начале апреля снизилась на 39–90 % по сравнению с базовым месяцем февралем, что приведет к пропущенным диагнозам: рака легкого – 450 случаев, рака шейки матки – 2500 случаев, колоректального рака – 18 800 случаев, рака предстательной железы – 22 600 случаев. В это время в Европе больницы издают директивы об отмене или переносе плановой операции до обеспечения индивидуального защитного снаряжения, поощряя социальное дистанцирование, предотвращая контакты с пациентами из группы риска в больнице или обеспечивая койко-места для искусственной вентиляции легких в условиях экспоненциального роста числа пациентов с COVID-19 [6].

Это огромная ответственность, перераспределение ресурсов между нуждающимся населением и «плановыми больными»; такие решения должны основываться на данных, а не на предвзятости или догадках. Мы знаем, что нелеченый рак опасен для жизни, но есть разница между нелеченым и отсроченным. При этом обеспечение защиты прав пациентов по-прежнему является одной из приоритетных задач здравоохранения, выполняя которую, государство обязано обеспечивать высокий уровень оказываемой медицинской помощи, гарантируя конституционные права граждан на жизнь и охрану здоровья. Согласно ст. 4 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» [7] (далее – Закон об охране здоровья граждан) доступность и качество

медицинской помощи, а также недопустимость отказа в оказании медицинской помощи являются важнейшими принципами обеспечения охраны здоровья граждан. Недопустимость отказа в оказании медицинской помощи означает, что медицинская помощь в экстренной форме оказывается медицинской организацией и медицинским работником гражданину безотлагательно и бесплатно. Отказ в ее оказании не допускается (п. 2 ст. 11 Закона об охране здоровья граждан). При этом медицинская помощь должна быть оказана пациенту независимо от его физического состояния или выявленного у него заболевания. Несвоевременное оказание медицинской помощи или ее неквалифицированное проведение влечет за собой ухудшение или развитие еще более тяжелого состояния больного, что обуславливает ответственность медицинских организаций и медицинских работников. С точки зрения законодательства отсроченная медицинская помощь — некачественная помощь, что может иметь финансовые последствия при анализе законченного страхового случая, оплачиваемого в рамках территориальной программы обязательного медицинского страхования и базовой программы обязательного медицинского страхования. В соответствии с п. 2 ч. 6 ст. 35 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (далее — Закон об обязательном медицинском страховании) при новообразованиях в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования оказываются первичная медико-санитарная помощь, включая профилактическую помощь, скорая медицинская помощь (за исключением санитарно-авиационной эвакуации, осуществляемой воздушными судами), специализированная медицинская помощь, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь. При этом согласно ч. 8.1 ст. 35 этого же Закона в условиях чрезвычайной ситуации и(или) при возникновении угрозы распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, Правительство Российской Федерации вправе установить особенности реализации базовой программы обязательного медицинского страхования. Приведенная норма появилась в Законе об обязательном медицинском страховании в связи с пандемией COVID-19, когда в законодательство были внесены изменения Федеральным законом от 01.04.2020 № 98-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций» [8]. В соответствии с ч. 8.1 ст. 35 Закона об обязательном медицинском страховании Правительство Российской Федерации приняло постановление от 03.04.2020 № 432 «Об особенностях реализации базовой программы обязательного медицинского страхования в условиях возникновения угрозы распространения заболеваний, вызванных новой

коронавирусной инфекцией» (далее — постановление № 432). Согласно пп. «В» п. 1 постановления № 432 медицинская помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, болезнями сердечно-сосудистой и эндокринной системы, а также находящимся на заместительной почечной терапии (диализ) оказывается в полном объеме [9]. Аналогичное разъяснение об оказании онкологической помощи в полном объеме содержится в Информации Министерства здравоохранения России, где также указывается, что медицинскими учреждениями всех систем здравоохранения продолжается оказание медицинской помощи гражданам. Экстренная медицинская помощь оказывается в полном объеме и безотлагательно. В то же время в связи с необходимостью организации оказания медицинской помощи большому числу пациентов с COVID-19 Министерством здравоохранения России принято решение по временному изменению действующих порядков организации оказания медпомощи. Так, в связи с пандемией COVID-19 в некоторых регионах нашей страны, там, где эпидемиологическая ситуация ухудшалась, некоторые медицинские учреждения, оказывающие онкологическую помощь, все же были перепрофилированы. В этом случае все амбулаторные приемы, плановые госпитализации перенесены на неопределенный срок, а онкологические больные перенаправлены в районные диспансеры или в специализированные центры. Переход из одного медицинского учреждения в другое часто затягивался на 2–3 нед с учетом карантинных мер при переезде больного.

Изменилась работа и профильных медицинских учреждений, в которых из-за подтверждения нескольких случаев COVID-19 у сотрудников или пациентов были закрыты несколько отделений, а оставшиеся отделения работали с кадровым дефицитом в связи с нахождением части медработников в режиме самоизоляции. Так, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения России за период пандемии вынужден был закрыть до 5 отделений; при работе в штатном режиме приостанавливалась госпитализация первичных пациентов в отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3.

Во всех онкологических медицинских учреждениях России поддерживается противоэпидемический режим, что означает, в частности, отмену всех массовых мероприятий (собрания, конференции, лекции для студентов), сотрудники старше 65 лет переведены на работу из дома с сохранением заработной платы, сотрудники с повышенной температурой или признаками болезни на рабочее место не допускаются. Для пациентов также введен строгий температурный контроль и оценка эпиданамнеза. Данные условия работы могли вызывать системную задержку в оказании специализированной медицинской помощи.

Если остановиться на хирургической помощи онкологическим пациентам, то, согласно веб-сайту Американского колледжа хирургов, на котором представлена таблица «Шкала остроты плановой хирургии», почти все онкологические больные имеют уровень 3а, что соответствует срочной хирургии с пометкой «не откладываете» [10]. Однако это определение довольно обобщенное и грубое; оно не учитывает различия в раковых заболеваниях и индивидуальные особенности рисков, заставляющих отложить хирургическое лечение для оптимизации здоровья. Ответа на вопрос, на какой срок правомочно отложить лечение без явного вреда здоровью, так и не получено. Существуют ограниченные данные, которые демонстрируют влияние времени ожидания на выживаемость, например при гинекологическом раке. Большинство данных о результатах и задержке операций гинекологического рака получены при исследовании когорты больных раком тела матки. Так, в 2016 г. D.I. Shalowitz и соавт. проанализировали 182 тыс. случаев рака эндометрия, внесенных в Национальную базу данных по изучению рака, которая охватывает примерно 70 % онкологических операций, выполняемых в США [11]. Они разделили этих пациенток на группы низкого и высокого риска ( $G_3$  и неэндометриоидный рак). При оценке их общей выживаемости с учетом длительности периода от диагностики до операции был получен парадоксальный результат: хуже по ранним послеоперационным осложнениям оказалась группа, в которой операция была выполнена в срок до 2 нед от постановки диагноза, но в этой группе отмечалась лучшая отдаленная выживаемость. В целом по отдаленным показателям группа высокого риска имела одинаковые результаты, если операция выполнялась в срок до 8 нед от постановки диагноза, а в группе низкого риска время операции не меняло отдаленные результаты, если операция не откладывалась на срок более чем 18 нед. Выполненный систематический обзор работ, в которых рассматривались вопросы отсроченной хирургии у больных раком тела матки, показал, что в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки в регионе, возможно, целесообразно отложить операцию на срок до 8 нед [12]. При раке яичников данные по отсроченной хирургии крайне ограничены, хотя последние исследования роли неoadьювантной химиотерапии показали обнадеживающие результаты для возможности начать лечение с лекарственной терапии [13]. Необходимо учитывать, что эти пациентки чаще требуют пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и более длительного этапа послеоперационной госпитальной реабилитации. При этом химиотерапия в условиях пандемии COVID-19 также увеличивает группу риска пациентов для неблагоприятного исхода пневмоний, вызванных COVID-19. С пациенткой все эти вопросы необходимо обсуждать и принимать ре-

шение взвешенно. Хирургическое вмешательство у больных раком шейки матки и вульвы, как показало Канадское ретроспективное исследование, также может быть безопасно отложено на 4 нед [14].

Крайне интересный опрос был проведен коллегами из Квислендского медицинского центра среди членов Общества гинекологической онкологии для оценки влияния ситуации с COVID-19 на модели гинекологической онкологической практики. Целью опроса было определить наиболее важные проблемы, ожидаемые в период пандемии. Респонденты сообщили о высоком личном уровне беспокойства (в среднем 4,27 из 5) в отношении пандемии COVID-19. При этом 157 врачей (47,6 %, 95 % доверительный интервал 42,2–53,0) сообщили о максимальном уровне беспокойства (уровень 5) и только 2 (0,6 %, 95 % доверительный интервал 0,1–2,2 %) опрошенных не сообщили о проблемах. Причины беспокойства были следующие: 107 (39,6 %) респондентов волновала задержка в оказании медицинской помощи, 93 (34,4 %) – доступ к лучевой терапии, 70 (26 %) – доступ к специализированному онкологическому лечению, 59 (21,9 %) – доступ к препаратам крови, 49 (18 %) – качество медицинской помощи и 30 (11,1 %) – доступ к лекарствам. В то же время пациентов больше всего беспокоило ограничение доступа к посещению клиники, хирургии и химиотерапии, почти 75 % опрошенных оценивали этот уровень беспокойства как высокий (4 или 5). Когда респондентов спросили, какой гинекологический рак будет, по их мнению, наиболее подвержен воздействию COVID-19, большинство ответили, что это рак яичников (52,8 %), за ним следовал рак тела матки (30 %) [15].

Обобщая эти данные, можно заключить, что в условиях конкурирующих потребностей ресурсов медицины разумно и безопасно отложить хирургическое вмешательство для пациенток с гинекологическим раком на 4–6 нед, а при раке тела матки ( $G_1$ ), возможно, и на больший срок. Очевидно, что эти решения должны быть индивидуализированы в каждом конкретном случае в зависимости от возможностей здравоохранения в регионе и эпидемиологической опасности заражения.

Вопрос, насколько репрофилирование или введение противоэпидемического режима в медицинских учреждениях, оказывающих онкологическую помощь, ограничивает права пациентов, гарантии для которых, несмотря на пандемию, закреплены действующим законодательством, остается открытым. В связи с этим юридически становится все труднее бороться со злоупотреблениями нарушением прав пациентов во всех сферах жизнедеятельности и разрешать конфликты интересов участников правоотношений. В период существования жизнеугрожающих ситуаций, подобных той, в которой оказалась мировая цивилизация во время пандемии COVID-19, одним из условий достижения равенства субъектов, а также обеспечения гарантий

мирной и безопасной жизни является установление положений, определяющих границы возможного поведения субъектов в правовых отношениях. Ограничение прав не должно восприниматься в качестве угрозы правам человека, если это происходит при соблюдении четкого процессуального порядка и соответствует основным руководящим идеям — принципам права. В связи с этим, как отмечается некоторыми исследователями, легализация ограничений является одним из отражений обязательства государства признавать, соблюдать и защищать права и свободы человека и гражданина. Только с помощью этой юридической процедуры представляется возможным соблюсти пределы и принципы лимитации индивидуальной свободы лица, тем самым дифференцировав ограничения от ущемлений прав и свобод, что является неотъемлемой частью единой правовой политики Российской Федерации и одним из условий формирования институтов правового государства.

Тем не менее в законодательстве и юридической практике отсутствует единый подход к установлению ограничений прав участников правоотношений, в том числе пациентов, в рассматриваемых нами условиях. Данное обстоятельство обусловлено недостаточностью понимания принципов и целей введения ограничений, а также отсутствием в законодательстве единого порядка, который бы распространялся на всех участников отношений.

Сложившаяся в стране и мире ситуация пандемии потребовала быстрого ситуационного реагирования на возникающие в обществе проблемы, и по этой причине введение особых противоэпидемических мер можно назвать оправданным. Если в регионе эпидемиологическая обстановка является удовлетворительной, то и ограничения прав граждан, в том числе пациентов, также должны быть соразмерными.

В Новосибирской области эпидемическая обстановка, по сравнению с Москвой и Санкт-Петербургом,

является более благоприятной. ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» работает в штатном режиме с положенными противоэпидемическими мерами безопасности. Как такие меры влияют на доступность специализированной помощи? Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Новосибирской области в целях принятия мер по нераспространению COVID-19 в лечебном учреждении временно ограничен прием граждан, пришедших на личный прием к врачу, разделен поток пациентов диспансерного отделения и стационара. Госпитализация пациентов осуществляется через отдельный вход с полным контролем их состояния. Для медицинского персонала введен обязательный масочный режим и контроль температуры тела, обеспечена легкая доступность к антисептикам для частой обработки рук, помещения оснащены бактерицидными ультрафиолетовыми облучателями-рециркуляторами воздуха «ДЕЗАР», ограничены массовые врачебные встречи, конференции и совещания. Все данные мероприятия носят профилактический характер и в целом принципиально не увеличивают время ожидания госпитализации.

Анализируя сложившуюся обстановку, требующую введения ограничений, следует признать, что сегодня соблюден необходимый баланс между интересами отдельной личности, общества и государства, а принимаемые меры, направленные на сдерживание распространения пандемии COVID-19, необходимы и не нарушают конституционные свободы граждан. Введенные ограничительные меры, принятые временно, не снижают качества оказания специализированной медицинской помощи, а увеличение времени ожидания до 2–3 нед, как показали ретроспективные исследования, не ухудшает отдаленные результаты лечения, по крайней мере для онкогинекологических больных. Ведь COVID-19 — это не повод откладывать выполнение всех остальных задач медицины.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Доступно по: <https://www.gks.ru/folder/12781>. [Official site of the Federal State Statistics Service. Available at: <https://www.gks.ru/folder/12781>. (In Russ.)].
2. Приказ Минздрава России от 27.01.1998 № 25 «Об усилении мероприятий по профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций». Медицинская газета 1998;25. [Order of the Ministry of Health of Russia from 27.01.1998 No. 25 “On reinforcement of measures for prevention of flu and other acute respiratory infections”. Meditsinskaya gazeta = Medical Newspaper 1998;25. (In Russ.)].
3. World Health Organization. Novel coronavirus — China. 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
4. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Доступно по: <https://www.gks.ru/>. [Official site of the Federal State Statistics Service. Available at: <https://www.gks.ru/>. (In Russ.)].
5. Murray A., Kleinrock M. Shifts in healthcare demand, delivery and care during the COVID-19 era. IQVIA Institute for Human Data Science, April 2020. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/covid-19/shifts-in-healthcare-demand-delivery-and-care-during-the-covid-19-era>.
6. Rossi E. How long is it safe to delay gynecologic cancer surgery? Medscape 2020. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/927607>.
7. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». Доступно по: <http://www.pravo.gov.ru>. [Federal Law from 21.11.2011 No. 323-FZ “On the basics

- of protection of public health in the Russian Federation”. Available at: <http://www.pravo.gov.ru>. (In Russ.).
8. Федеральный закон от 01.04.2020 № 98-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004010072>. [Federal law from 01.04.2020 No. 98-FZ “On changes in individual legislative actions relating to prevention and elimination of emergencies”. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004010072>. (In Russ.)].
  9. Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 432 «Об особенностях реализации базовой программы обязательного медицинского страхования в условиях возникновения угрозы распространения заболеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией». Доступно по: <http://www.pravo.gov.ru>. [Decree of the Government of the Russian Federation from 03.04.2020 No. 432 “On features of implementation of the basic program of mandatory medical insurance in the conditions of the risk of spread of diseases caused by the new coronavirus infection”. Available at: <http://www.pravo.gov.ru>. (In Russ.)].
  10. American College of Surgeons Committee on Trauma COVID-19: Guidance for Triage of Non-Emergent Surgical Procedures. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/triage>.
  11. Shalowitz D.I., Epstein A.J., Buckingham L. et al. Survival implications of time to surgical treatment of endometrial cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:268.e1–18.
  12. Pergialiotis V., Haidopoulos D., Tzortzis A.S. et al. The impact of waiting intervals on survival outcomes of patients with endometrial cancer: A systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;246:1–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.004.
  13. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
  14. Vair B., Altman A.D., Nelson G. Time to surgery and the risk of cancer progression in patients with gynecologic cancers of the lower genital tract. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(4):338–44. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30284-x.
  15. Nakayama J., El-Nashar S.A., Waggoner S. et al. Adjusting to the new reality: Evaluation of early practice pattern adaptations to the COVID-19 pandemic. *Gynecol Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.028.

**Вклад авторов**

Н.Ю. Чернусь: разработка законодательных и социальных аспектов, актуализированных в данной работе, написание части статьи о правовых основах карантина;

А.Г. Кедрова: написание обзора и клинической части работы;

С.Э. Красильников: собственный опыт работы онкологического учреждения в условиях пандемии COVID-19;

О.И. Ивановский: написание части об организационных вопросах оказания медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19.

**Authors' contributions**

N.Yu. Chernus: development of legislative and social aspects actualized in the article, part of the article concerning legal basis of the quarantine;

A.G. Kedrova: literature review and clinical part of the article;

S.E. Krasilnikov: first-hand experience of working in an oncological facility in the reality of COVID-19 pandemic;

O.I. Ivanskiy: part of the article on logistical issues of medical care in the reality of COVID-19 pandemic.

**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.

**Financing.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.04.2020. Принята к публикации: 29.05.2020.

Article received: 27.04.2020. Accepted for publication: 29.05.2020.

# 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](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 (больший 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 (PMЖ)).

## 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](mailto:redactor@abvpress.ru) с обязательным указанием названия журнала.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**